

Analyse der Antworteigenschaften
visuell aktiver Mittelhirnneurone nach
parenteraler und intracerebraler
Applikation von Pharmaka

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades

" D o k t o r

d e r N a t u r w i s s e n s c h a f t "

am Fachbereich Biologie
der Johannes Gutenberg-Universität
in Mainz

Georg Weckbart
geb. in Landau/Pfalz

Mainz 1978

Analyse der Antworteigenschaften
visuell aktiver Mittelhirnneurone nach
parenteraler und intracerebraler
Applikation von Pharmaka

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades

" D o k t o r

d e r N a t u r w i s s e n s c h a f t "

am Fachbereich Biologie
der Johannes Gutenberg-Universität
in Mainz

Georg Weckbart
geb. in Landau/Pfalz

Mainz 1978

1. Berichterstatter: Prof. Dr. C. von Campenhausen

2. Berichterstatter: Prof. Dr. K.-P. Hoffmann

Tag der mündlichen Prüfung: 15.2.1978



Meinen Eltern



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552618_0065

Herrn Prof. Dr. C. von Campenhausen danke ich für die Überlassung des Themas sowie für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. K.-P. Hoffmann für die Unterstützung während der Arbeit. Von ihm stammt auch der Vorschlag, das Thema zu bearbeiten.

Weiterhin möchte ich Herrn Prof. Dr. W. von Seelen danken für die Anregungen zur Auswertung der Versuche.

Frau L. Dzieniszewski danke ich für die Bearbeitung der histologischen und fotografischen Arbeiten.

Herrn Hoch, Herrn Hofmann und Herrn Krebs danke ich für ihre technische Mithilfe im Labor.

INHALT

A. EINLEITUNG

1.	Die Bedeutung der Elektrophysiologie und Neuropharmakologie bei der Erforschung zentralnervöser Vorgänge	1
2.	Anatomische Grundlagen	2
3.	Neuropharmakologischer Aspekt	5
4.	Fragestellung	11

B. MATERIAL UND METHODEN

1.	Allgemeines	14
2.	Akute Versuche	14
2.1.	Tiermaterial	14
2.2.	Präparation	15
3.	Chronische Versuche	17
3.1.	Tiermaterial	17
3.2.	Prinzip des chronischen Versuches	18
3.3.	Beschreibung des Ableitzylinders	19
3.4.	Die stereotaktische Methode	20
3.5.	Die stereotaktische Operation	21
3.6.	Ableitung am chronischen Tier	23
4.	Versuchsaufbau	25
4.1.	Ableitung und Registrierung	25
5.	Versuchsdurchführung	30
5.1.	Bestimmung der Parameter	30
5.1.1.	Rezeptives Feld	31
5.1.2.	Richtungsspezifität	32
5.1.3.	Geschwindigkeitsspezifität	33
5.1.4.	Okularitätsdominanz	33
5.1.5.	on/off-Reaktion	34
5.1.6.	Spontanaktivität	34
5.1.7.	Habituation	34

VI

6.	Pharmakologische Untersuchungen	35
6.1.	Voraussetzungen	35
6.2.	Testsubstanzen	36
6.3.	Durchführung der Applikationen	37
6.3.1.	Parenterale Applikationen	37
6.3.2.	Intracerebrale Applikationen	38
6.4.	Ableit- und Meßbedingungen bei Substanzprüfungen	40
7.	Amphetamin-induzierte Verhaltensänderungen an der Katze	41
8.	Auswertung	41
9.	Histologie	42

C. ERGEBNISSE

1.	Beschreibung der Colliculus-Zellpopulation, abgeleitet am wachen, unbehandelten Tier	43
1.1.	Richtungsspezifität	44
1.2.	Okularitätsdominanz	46
1.3.	Geschwindigkeitsspezifität	46
1.4.	Spontanaktivität	48
1.5.	on/off-Reaktion	48
1.6.	Rezeptive Felder	48
1.7.	Sonstige Zelleigenschaften	49
2.	Der Einfluß von Amphetamin auf verschiedene Zelleigenschaften colliculärer Neurone	49
3.	Der Einfluß von Amphetamin auf Richtungsspezifität, Habituation und Antwortstärke colliculärer Neurone	52
4.	Die Wirkung von intracerebralen Amphetaminapplikationen auf visuell aktive Zellen des Mittelhirnes	56
5.	Verhaltensänderungen an der Katze nach Applikation von Amphetamin	61

6.	Der Einfluß von Effortil auf Colliculusneurone	62
7.	Die Wirkung von Trapanal auf die Antworteigenschaften visuell aktiver Colliculuszellen	63
8.	Vergleichende Betrachtung der Ergebnisse	66
D. DISKUSSION		70
E. ZUSAMMENFASSUNG		81
F. LITERATURVERZEICHNIS		83

A. EINLEITUNG

1. Die Bedeutung der Elektrophysiologie und Neuropharmakologie bei der Erforschung zentralnervöser Vorgänge.

Die Fähigkeit des Gehirns, elektrische Potentiale zu erzeugen, konnte CATON 1875 nachweisen, indem er mit einem Galvanometer geringfügige Potentialschwankungen vom Schädel bei Kaninchen und Affen ableitete. KAUFMANN, PRAWDICZ-NEMINSKI und vor allem BERGER (1929) haben nach systematischen Untersuchungen die Grundtatsachen der elektrischen Hirntätigkeit festgestellt.

In die gleiche Epoche fallen auch die elektrophysiologischen Untersuchungen des Lichtsinnes. HOLMGREN entdeckte 1871 die Aktionsströme der Netzhaut, die man am unversehrten Auge sowohl in der Ruhe als auch bei Belichtung ableiten kann.

HARTLINE ist es zwischen 1935 und 1940 gelungen, Impulse von einzelnen Optikusfasern aufzuzeichnen und das rezeptive Feld dieser Fasern auf der Retina zu bestimmen.

Einen anderen Weg zur Untersuchung zentralnervöser Funktionen schlug FELDBERG ein. Er implantierte Permanentkanülen in das Gehirn ein. Mit dieser Methode war man in der Lage, Substanzen in das Zentralnervensystem zu injizieren und direkt am Wirkort angreifen zu lassen (FELDBERG und FLEISCHHAUER 1965).

Die elektrophysiologische sowie die FELDBERG'sche Methode stellen heute ein unentbehrliches Hilfsmittel in der Neurophysiologie dar.

In der vorliegenden Arbeit wurden beide Methoden kombiniert, um Aufschlüsse über die Antwortstärke visuell aktiver Neurone aus dem Mittelhirn der Katze zu erzielen.

2. Anatomische Grundlagen

In diesem Abschnitt wird nur eine knappe, allgemeingehaltene Beschreibung des visuellen Systems der höheren Säugetiere gegeben. Ausführliche Darstellungen findet man bei CLARA (1959), ROHEN (1975), WALDEYER (1976), BENNINGHOFF (1975), JUNG (1973). An einigen Stellen wird auf anatomische Besonderheiten im visuellen System der Katze hingewiesen.

Ausführliche anatomische Arbeiten über das optische System der Katze geben GRAYBIEL 1972, 1975; GAREY et al. 1968; HOFFMANN 1969, 1972, 1973; HOFFMANN und SHERMAN 1974, 1975; KANASEKI und SPRAGUE 1974; KAWAMURA, SPRAGUE und NIMI 1974; PALMER und Mitarb. 1972 und STRASCHILL und RIEGER 1972, 1973 (zusammenfassende Literatur in JUNG 1973).

Das neuronale Sehsystem beginnt in den Netzhäuten. Diese sind nach außen verlagerte Gehirnteile. Die Neurite der großen multipolaren Ganglienzellen sammeln sich im blinden Fleck; nach dem Durchtritt durch die Area cribosa sclerae erhalten sie ihre Markscheiden und bilden den Nervus opticus. Im Chiasma opticum kreuzen sich die nasalen Fasern, während die temporalen Fasern im gleichseitigen Tractus opticus weiterziehen. Die Fasern aus dem Makulagebiet nehmen eine Sonderstellung ein, indem sie sich teils kreuzen, teils ungekreuzt bleiben. Der Tractus opticus verläuft vom Chiasma opticum über das Tuber cinereum und um das Crus ce-

reabri nach lateral und caudal zum Corpus geniculatum laterale (Seitlicher Kniehöcker). Die von bestimmten Bereichen der Netzhaut kommenden Opticusfasern enden an bestimmten Zellgruppen des lateralen Kniehöckers. Die Neurite dieser Zellen ziehen zum kleinen Teil als Tractus geniculotectalis zum Colliculus superior, zum größeren Teil als Radiatio optica (Sehleitung) zur Sehrinde in der Umgebung des Sulcus calcarinus (Mensch). Bei der Katze ist der Tractus geniculotectalis fraglich. Die Axone der Geniculatumzellen projizieren in den visuellen Cortex (Area 17, 18 und 19), während der Colliculus superior der Katze einmal direkte Eingänge aus der Retina, zum anderen indirekte Eingänge aus dem visuellen Cortex (HOFFMANN und SHERMAN 1975) und aus anderen corticalen Arealen sowie aus thalamischen, reticulären und anderen subcorticalen Kernen erhält (CAVALCANTE et al. 1975; KAWAMURA u. KOBAYASHI 1975; MAGALHAES-CASTRO u. Mitarb. 1975; PALMER u.a. 1972).

Die Zellen der Sehrinde sind gesetzmäßig bestimmten Stäbchen- und Zapfenzellen zugeordnet, so daß benachbarte Nervenzellen benachbarten Netzhautstellen entsprechen.

Im Bereich des Chiasma opticum zweigen dünne markarme Opticusfasern vom Sehnerv ab, die über die Lamina terminalis in den Hypothalamus einstrahlen. Durch diese Bahn gewinnt der Sehapparat Einfluß auf die Tätigkeit der übergeordneten Zentren des vegetativen Nervensystems (ROHEN 1975).

Die Fasern des Tractus opticus gehen zwar zum größten Teil in die corticale Hauptbahn über, ein nicht unbedeutender Teil aber läuft am Geniculatum vorbei und tritt am medialen Kniehöcker

in die Substanz des Mittelhirns ein. Von diesem Faserzug zweigt ein Bündel ab, das um die Hirnschenkel herumzieht und von unten in das Mittelhirn eintritt. Durch diese Faserverbindungen wird das Mittelhirn in die Sehbahn eingeschaltet. Auch der hintere Teil des Thalamus, das Pulvinar thalami, erhält Fasern aus dem Tractus opticus. Weiterhin verläßt ein drittes Faserbündel den optischen Trakt und projiziert in die akzessorischen optischen Kerne.

Das Mittelhirn ist bei den niederen Wirbeltieren ein recht ansehnlicher Hirnteil, der die Erregungen aus der Netzhaut, dem häutigen Labyrinth und den Rezeptoren der protopathischen Sensibilität empfängt. Als höchstes visuelles und visomotorisches Integrationszentrum erfüllt es bei niederen Wirbeltieren Aufgaben, die später von der Großhirnrinde übernommen werden (CLARA 1959, WALDEYER 1975, VON BUDDENBROCK 1953).

Beim Colliculus superior der Säugetiere handelt es sich um den Teil des Mittelhirndaches, der als Tectum opticum bei niederen Wirbeltieren das höchste Sehzentrum darstellt. Bei den Säugern verliert dieses Areal an Bedeutung, die optischen Eindrücke werden mehr und mehr dem visuellen Cortex zugeleitet.

Der Colliculus superior liegt oberhalb des mesencephalen Tegmentums, caudal wird er vom Colliculus inferior begrenzt und geht rostral in die prätektalen Gebiete über. Medial stoßen der rechte und linke Colliculus zusammen. Histologisch ist der Colliculus superior aus mehreren Schichten aufgebaut (Abb. 1).

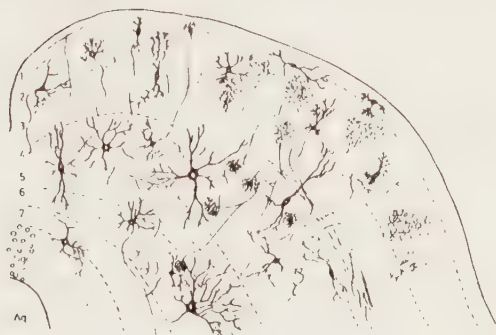


Abb. 1: Histologischer Aufbau des Colliculus superior der Katze

1. Stratum zonale
 2. Stratum griseum superficiale
 3. Stratum opticum
 4. Stratum griseum mediale
 5. Stratum album mediale
 6. Stratum griseum profundum
 7. Stratum album profundum
- Sgc. Substantia grisea centralis
Aq. Aquaeductus
(JUNG 1973)

3. Neuropharmakologischer Aspekt

Seit ältesten Zeiten haben sich die Menschen bestimmte Mittel einverleibt, um Wirkungen auf ihren Körper und ihre Psyche zu erzielen. Dabei hatten sie viele Absichten: Die Mittel sollten das Denken oder die körperliche Leistungsfähigkeit verbessern, körperliche und seelische Schmerzen lindern, die Stimmungslage erhöhen oder die Phantasie anregen.

Substanzen, welche zentralnervöse Wirkungen zeigten, wurden zwar eingehend untersucht (zum Beispiel: Mescaline; umfassende Monographie von BEHRINGER 1927, zit. aus MØLLER 1966), eine Bedeutung zur Behandlung von psychischen Störungen erlangten sie jedoch erst spät. Man stand diesen Erkrankungen, vor allem den schweren Formen, nahezu hilflos gegenüber. Systematische neurophysiologische Untersuchungen setzten erst ein, als mit der fast gleichzeitigen Einführung von Chlorpromazin (1952), Meprobamat (1954) und Reserpin (1954) die eigentliche Neuropsychopharmakologie begann. Innerhalb kurzer Zeit wurden umwälzende Fortschritte, sowohl bei der Erforschung neurologischer als auch neurophysiologischer Vorgänge erzielt, von denen die Aufklärung der Transmitterwirkung von Acetylcholin, Noradrenalin und Dopamin (STEINER 1971, FOG 1972) und die Lokalisation des Wirkungsortes bestimmter Pharmaka im Gehirn (RANDRUP und SCHEEL-KRÜGER 1966, RANDRUP und MUNKVAD 1970, FOG 1972, CARLSSON 1970, MØLLER 1966, MUTSCHLER 1975) hier genannt seien.

Verständlicherweise wurden viele Anstrengungen unternommen, um die Ursachen exogener und endogener psychiatrischer Erkrankungen zu untersuchen und geeignete Hilfsmittel zu ihrer Heilung zu entwickeln.

Bei der Betrachtung sensorischer Vorgänge im Zentralnervensystem wurden erst in jüngster Zeit neuropsychopharmakologische Techniken zur Erforschung neurobiologischer und biochemischer Fragestellungen eingesetzt (STRASCHILL und PERWEIN 1971, BARTH und FELIX 1974, KNAVE und PERSSON 1974). Aus diesem Grunde existieren verhältnis-

mäßig wenig Arbeiten über den Einfluß pharmakologisch aktiver Stoffe auf sensorische Areale. Im visuellen System haben STRASCHILL und PERWEIN (1971) begonnen, iontophoretisch Substanzen zu applizieren und die Antwortstärke visuell aktiver Neurone zu analysieren. Obwohl diese Versuche wenig Erfolg brachten, war hier ein Ansatzpunkt gegeben, ein Hauptproblem, nämlich das Vorkommen und die Funktion der Überträgerstoffe im visuellen System zu bestimmen, weiterzuführen. Ein weiteres Problem, zu dessen Lösung neuropharmakologische Methoden herangezogen werden können, ist die Bestimmung des Angriffspunktes und Wirkungsortes von Pharmaka in bestimmten Zentren des Zentralnervensystems. Hier benutzt man die intracerebrale Mikroinjektion, um Substanzlösungen an eng umschriebener Stelle auf Nervengewebe einwirken zu lassen und die Stoffwirkungen im Verhaltensexperiment oder im elektrophysiologischen Versuch aufzunehmen.

Transmitter oder Überträgerstoffe sind Substanzen, welche in den Nervenfaserverendigungen lokalisiert sind und als chemische Überträgerstoffe der Erregung fungieren. Im Zentralnervensystem wurde bisher Acetylcholin, Noradrenalin, Dopamin, Serotonin und Gamma-aminobuttersäure (GABA) eine Transmitterfunktion zuerkannt (CONNOR 1970; YORK 1970; STEINER 1971).

Eine Überträgersubstanz ist nicht beliebig im Zentralnervensystem verteilt, sondern streng in bestimmten Zentren und Funktionskreisen lokalisiert. Die Identifizierung einer Transmittersubstanz ist nicht einfach; verschiedene Autoren geben unterschiedliche Kriterien zur eindeu-

tigen Bestimmung eines Überträgerstoffes an (zusammenfassende Literatur in STEINER 1971).

Untersuchungen im Transmittervorkommen im visuellen System liegen nur vereinzelt vor (BARTH und FELIX 1974; BOYKOTT und Mitarb. 1975). Im visuellen System der Säugetiere sind Stoffe verschiedener Art als Neurotransmitter in der Diskussion:

- Taurin, Prolin, Glycin, Glutaminsäure;
- Acetylcholin;
- Dopamin, Noradrenalin;
- Serotonin

(STRASCHILL und PERWEIN 1971; DOWLING und EHINGER 1975; STEINER 1971).

Durch die Injektion eines pharmakologisch aktiven Stoffes besteht eine Möglichkeit, in das Transmittersystem des Gehirns einzugreifen und Aufschlüsse über die Teilglieder und deren Funktion zu erhalten. Durch geschickte Wahl eines solchen pharmakologisch aktiven Stoffes lassen sich Eingriffe in die Synthese, Speicherung, Freisetzung und Inaktivierung eines vermuteten Überträgerstoffes erzielen. Zwei Substanzen, die sich für einen solchen Einsatz anbieten, sind Amphetamin und Thiopental-Natrium (Trapanal^(R); Thiobarbiturat).

FOG (1972) und CALSSON (1970) haben nachweisen können, daß Amphetamin eine indirekte Wirkung auf zentrale Catecholamine besitzt, d.h., es agiert nicht selbst mit dem Catecholaminrezeptor, sondern hat vielmehr eine Catecholaminfreisetzende Qualität und erschwert außerdem den Wiedereintritt der Überträgersubstanzen durch die Zellmembran. Dazu kommt noch, daß

Catecholamine - im Gegensatz zu Acetylcholin - im postsynaptischen Spalt relativ lange verbleiben, bevor sie abgebaut werden oder in die Zelle zurückdiffundieren. Diese indirekten Wirkmechanismen lassen sich anwenden, um Catecholamine - falls vorhanden - in Teilen des visuellen Systems nachzuweisen.

Amphetamin, eine adrenalinverwandte Substanz, besitzt auch sympathiktone Eigenschaften. Im Gegensatz zu Adrenalin ist hier die rechtsdrehende Form physiologisch aktiv, während das linksdrehende Isomer unwirksam bleibt. Nach einer Amphetamininjektion beobachtet man am Normaltier eine Blutdruckerhöhung. Diese Blutdruckerhöhung stellt sich nicht durch Verengung der Arterien ein, vielmehr durch Umlagerung des Blutes von der venösen auf die arterielle Seite, wobei die Blutspeicher entleert werden. Venen- und Vorhofdruck steigen an. Die Kontraktion und die Durchblutung des Herzens werden gefördert, die Vasomotoren erregt und die glatte Muskulatur in ihren Bewegungen gehemmt (MØLLER 1966; HESSE 1966).

Gesteigerte motorische Aktivität und substanz-induziertes stereotypes Verhalten beobachtet man nach Amphetamingabe bei allen höheren Wirbeltieren (FOG 1972; COSTALL, NAYLOR und OLLEY 1972). Ratten zeigen massive, langanhaltende Schnüffel-, Lauf- und Leckbewegungen. Bei Katzen verursacht diese Substanz eine stereotype Kopfmotorik (RANDRUP, MUNKVAD 1967).

Bei der Barbituratwirkung auf neuronale Systeme summieren sich viele physiko-chemische und biochemische Faktoren, wie Membranpermeabilität,

Depolarisations-, Hyperpolarisationszustände, Ionenverteilung, Ionenabhängigkeit, Fettlöslichkeit des Stoffes, Form des Moleküls, Ladungsverteilung usw. Barbiturate besitzen außerdem präsynaptische Wirkungen und reduzieren die Sensitivität der postsynaptischen Membran für excitatorische Transmitter, d.h.: sie haben einen hyperpolarisierenden Effekt. Nach NICOL (1975) ist eine K^+ -Permeabilitätsänderung der Membran und / oder eine Aktivierung des GABA-Rezeptors die Hauptursache einer Barbituratwirkung.

Trapanal, ein Thiobarbiturat, kann als Kondensationsprodukt von Thioharnstoff und Malonsäure aufgefaßt werden (Abb. 2).

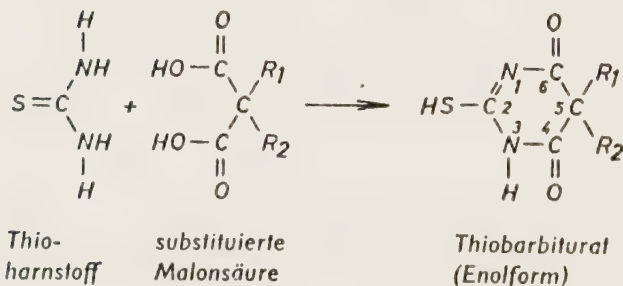


Abb. 2: Darstellung von Thiobarbiturat

Unmittelbar nach einer intravenösen Barbiturat-injektion tritt ein anhaltender Blutdruckabfall auf, der durch den negativ inotropen Effekt auf das Myokard und durch eine Hemmung des Vasomotorenzentrums bedingt ist. Auch die Atemfrequenz und die Atemtiefe nehmen ab. Bei Überdosierung kann es zur vollständigen Lähmung des Atemzentrums kommen. Die Hemmung der Abwehrreflexe ist nicht sehr ausgeprägt, auch die Muskeler schlaffung ist nur gering. Die Hauptwirkung der Harnstoffderivate ist die Hemmung des Zentralnervensystems, die als sedative, hypnotische und narkotische Wirkung ausgenützt wird.

4. Fragestellung

In dieser Arbeit wurde der Einfluß von Trapanal, Amphetamin und Effortil auf visuell aktive Neurone des Colliculus superior der Katze untersucht und die neuronale Antwortstärke aufgezeichnet. Parallel dazu wurde in zwei Verhaltensprüfungen die Verhaltensänderungen der Katze nach Amphetamingabe protokolliert. Das gesamte Versuchsprogramm läßt sich wie folgt gliedern:

- Im Colliculus superior der wachen, unbehandelten Katze wurden im akuten und chronischen Versuch Einzelzellen abgeleitet, analysiert und nach ihren zellspezifischen Eigenschaften klassifiziert. Diese Zellpopulation diente als Ausgangspunkt und stellte Vergleichsmaterial für pharmakologische Untersuchungen im Mittelhirn der Katze dar.
- Trapanal, Amphetamin und Effortil wurden zunächst intravenös verabreicht und die Tätigkeit colliculärer Neurone aufgenommen. Diese

Stoffprüfungen sollten dazu beitragen, ob die Testsubstanzen eine spezifische oder unspezifische Wirkung auf das Neuron ausüben. Weiterhin sollte sich zeigen, welche Zellparameter am stärksten durch die Teststoffe verändert werden.

- In diesem Versuchsteil wurde durch intracolliculäre Mikroinjektion von Amphetamin bei gleichzeitiger elektrophysiologischer Ableitung im gleichen Gebiet die Drogenwirkung auf das Neuron analysiert. Die lokale chemische Stimulation unter Umgehung der Blut-Hirn-Schranke sollte einen möglichen spezifischen Amphetamineffekt verdeutlichen und neue Daten über einen zentralen Angriffspunkt und Wirkmechanismus des Rauschgiftes aufzeigen.

Um mögliche Schmutz- und Diffusionsvorgänge auszuschalten, wurden zur Kontrolle Amphetamininjektionen in ein benachbartes und einem anderen Funktionskreis angehörendes Areal (Corpus geniculatum mediale) vorgenommen.

- Am wachen, unter Amphetamineinwirkung stehenden Tier wurden Einzelzellen aus dem Colliculus superior bestimmt und beschrieben. Diese Zellpopulation kann mit der an der unbehandelten Katze abgeleiteten Neuronenpopulation verglichen werden. Hieraus läßt sich feststellen, welche Zellparameter besonders empfindlich auf Amphetamin ansprechen.
- In zwei Verhaltenstests wurde intravenös Amphetamin verabreicht und das Verhalten der Katze bis zum Abklingen der Droge verfolgt.

Der Colliculus superior wurde für diese Arbeit als Testareal aus zwei Gründen gewählt:

- Der Colliculus superior der Katze ist stereotaktisch sehr gut und genau zu erreichen. Vor allem für die chronische Implantation eines Ableitzylinders ist dies ein nicht zu unterschätzender Vorteil, da der Fremdkörper auf der Schädelkalotte medial positioniert werden kann, ohne später das Versuchstier in seiner Bewegungsfreiheit zu belästigen.
- Da im Colliculus superior Faserzüge aus den verschiedensten Gehirnbereichen zusammenlaufen (Visueller Cortex, Thalamus, Formatio reticularis, Retina), mußte dieses Areal mittels pharmakologischer Agentien leicht zu beeinflussen sein.

Ausgewachsene Hauskatzen beiderlei Geschlechts haben eine relativ konstante Schädelgröße und gewährleisten somit eine sichere stereotaktische Arbeitsweise. Handzahme Tiere können für chronische Versuche benutzt werden. Trotz dieser Operation und Manipulation während der Ableitung bleiben die Tiere zutraulich. Katzen sind gut zu halten und unterzubringen und erfordern keinen enormen Aufwand an Pflege.

B. MATERIAL UND METHODEN

1. Allgemeines

Sämtliche Versuche wurden an 52 Katzen in 66 Großversuchen ausgeführt. Es erwies sich als vorteilhaft, die Versuche in akute und chronische Versuche aufzuteilen. Im akuten Versuch schien es angebracht, solche Fragestellungen zu testen, wo größere operative Eingriffe notwendig waren oder hohe Substanzmengen appliziert werden mußten. Weiterhin war es vorteilhaft, gerade am akuten Tier bestimmte Stoffprüfungen vorzunehmen, da hier eine eventuelle Gewöhnung durch vorherige Manipulation wegfiel.

Chronische Versuche eignen sich vor allem für Langzeitbeobachtungen und Substanzprüfungen. Man ist in der Lage, am gleichen Tier beliebig oft elektrophysiologische Ableitungen und Pharmakontests (im unteren und mittleren Dosisbereich) vorzunehmen. Im Vergleich zu den aus den akuten Versuchen gewonnenen Ergebnissen lassen sich Aussagen ableiten über Wirkungseigenschaften der Substanz, Nebenwirkungen, Gewöhnung usw. Zusätzlich wird durch einen solchen Vergleich die Sicherheit der Ergebnisse bestärkt.

2. Akute Versuche

2.1. Tiermaterial

Für alle akuten Versuche habe ich Katzen verwendet. Die Tiere wogen etwa 2 bis 3 kg und wurden von der Firma Stock / Gelnhausen bezo-

gen. Die Tiere wurden in einem Gemeinschaftskäfig gehalten und mit einem Katzendiaätfutter (sniff-Trockenfutter^(R) und sniff-Fleischextrakt^(R)) und Wasser ad libitum versorgt.

2.2. Präparation

Eine halbe Stunde vor Versuchsbeginn wurde subcutan 0,5 - 1 ml einer 0,1 %igen Atropinsulfatlösung injiziert. Diese Dosis war ausreichend, um bei der folgenden Äthernarkose die starke Speichelbildung zu verhindern.

Zur Narkose wurde Diäthyläther pro analysi (Merck / Darmstadt) benutzt. Äther stellte sich als das günstigste Narkotikum heraus, da tektale Strukturen durch pharmakologisch aktive Stoffe (Sedativa, Narkotica) leicht beeinträchtigt werden. Im tiefen Narkosestadium erfolgte eine endotracheale Intubation (Endotrachealkatheter Nr. 3,5). Anschließend wurde die Vena saphena präpariert und ein Venenkatheter (Außendurchmesser 1,0 mm; Innendurchmesser 0,8 mm) eingebunden. Da auch im folgenden Versuchsverlauf keine Narkotica appliziert wurden und die Äthernarkose nicht lange vorhält, wurde die Kopfhaut des Versuchstieres mit einer 2 %igen Novocainlösung bzw. Xylocainlösung (Xylocain-Spray^(R) Astra) lokal anästhesiert. Diese Lokalanästhesie wurde während des Versuchstages mehrmals wiederholt.

Nun wurde das Tier in das stereotaktische Gerät (Firma David Kopf Instruments, USA) eingespannt (Abb. 3). Um störende Augen- und Körperbewegungen zu vermeiden, wurde das Tier durch

intravenös injiziertes Muskelrelaxans (Flaxedil^(R) Boehringer / Ingelheim; Initialdosis 20 mg, Folgedosis 10 mg/h) immobilisiert. Die nun notwendige künstliche Beatmung wurde mit einer Atempumpe (Atempumpe Loosco Amsterdam Infant Ventilator mk 2; Atemfrequenz 26 Züge/min, Inspirations- : Expirationsrate 1:1, Atemgase: $N_2O:O_2$: 70:30) vorgenommen.

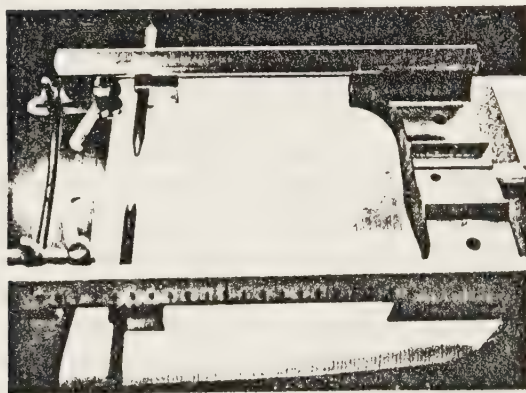


Abb. 3: Das stereotaktische Instrument mit Zusatzeinrichtung für optische Untersuchungen

Die Körpertemperatur wurde kontrolliert und mit einem Heizkissen auf $37,5^{\circ}C$ konstant gehalten. Um die Cornea vor Austrocknung zu schützen und um während des Versuches störenden Lichteinfall zu vermeiden, wurden brechungsfreie, speziell an die Maße des Katzenauges angepaßte Plastikkontaktlinsen mit künstlicher Iris auf die Augen gesetzt.

Nach diesen Versuchsvorbereitungen wurde das Kopfhair wegrasiert; die Kopfhaut wurde mit einem Skalpell durchtrennt, beiseite gelegt und das darunterliegende Gewebe mit einem Knochenschaber vom Knochen gelöst. Nach dem stereotaktischen Atlas von REINOSO-SUARES (1961) wurde über der Stelle A 0 bis A 5; L 0 bis L 5 mit einem Elektroböhrer eine Trepanation gesetzt, wobei während dieser Manipulation darauf geachtet wurde, daß die Dura unverletzt blieb. Kleinere Blutungen wurden mit Gazetupfern gestillt.

Zur Ableitung wurde die Dura mittels einer feinen Nadel durchstoehen. Durch diese Wunde konnte eine Mikroelektrode in den Colliculus superior eingefahren werden. Der weitere Versuchsablauf ist an anderer Stelle näher beschrieben (siehe 4.1; 5; 6).

3. Chronische Versuche

3.1. Tiermaterial

Es wurden 2 bis 3 kg schwere Katzen verwendet. Weibliche Tiere eignen sich für diesen Versuchsteil besser als Kater. Alle Tiere wurden nach dem Erwerb mit Katzenseuche-Vaccine (Felidovac^(R) 1 ml s.c.) geimpft und etwa vierzehn Tage im Gemeinschaftskäfig gehalten. Die Katzen wurden mit einem Mischfutter, bestehend aus einem Trockenfutter und einem Fleischextrakt (sniff I^(R) und sniff II^(R)) ernährt und erhielten Wasser ad libitum.

3.2. Prinzip des chronischen Versuches

Durch die stereotaktische Implantation eines Ableitzylinders (Metallzylinder) und von Halteschrauben (Fixierungsstiften) ist man in der Lage, am gleichen Tier beliebig oft Einzelableitungen sowie Pharmakontests vorzunehmen. Da jedoch die Ohrstifte (zum Fixieren des Tieres im stereotaktischen Gerät und zur Bestimmung der stereotaktischen Koordinaten erforderlich) während einer langen Ableitsitzung (Dauer 6 - 10 Stunden) für das Tier unangenehm und schmerzhaft sind und die Gefahr von Mittelohrentzündungen nicht zu vermeiden ist, ist es für das Tier schonender, Halteschrauben in den Schädelknochen zu implantieren. Zum Bestimmen der exakten stereotaktischen Koordinaten benutzt man nun die stereotaktischen Werte des Ableitzylinders und hat somit ersatzweise ein genaues Mittel, die gewünschten Gehirnstrukturen anzuzielen.

Diese Versuchsreihe mit chronischen Versuchen erwies sich als sehr gut. Die Tiere gewöhnen sich sehr schnell an die eingeheilten Zylinder und Halteschrauben, verhalten sich normal und versuchen nicht, die Fremdkörper vom Kopf zu reiben.

3.3. Beschreibung des Ableitzylinders

Der Ableitzylinder ist ein nichtrostender Metallzylinder ($\varnothing$ 20 mm, Höhe 11 mm) mit leicht geneigter, an den Schädelknochen angepaßter Bodenplatte, in die Ausbuchtungen zum Befesti-

gen mit nicht rostenden Stahlschraubchen
eingebohrt sind. Ein physiologischer Abschluß
nach außen stellt eine Plastikschrabe dar,
die nach Versuchsende in den Ableitzylinder
gedreht wird. Abbildung 4 gibt die Maße des
Ableitzylinders an. Die Halteschrauben sind
ebenfalls aus nichtrostendem Material (V2A-
Stahl) gefertigt ($\varnothing$ 4 mm, Länge 20 mm) und
bestehen aus einem Gewindeteil, einem Steg
und einer Halteplatte. Abbildung 5 zeigt die
Maße der Fixierstifte.

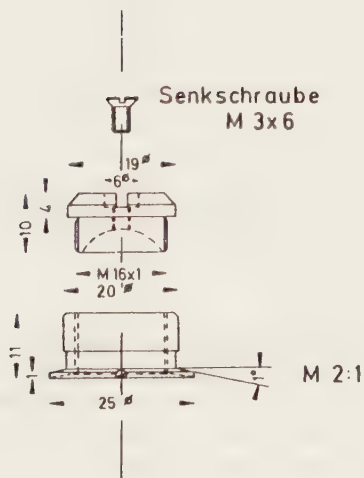


Abb. 4: Schematische Zeichnung des Ableit-
zylinders

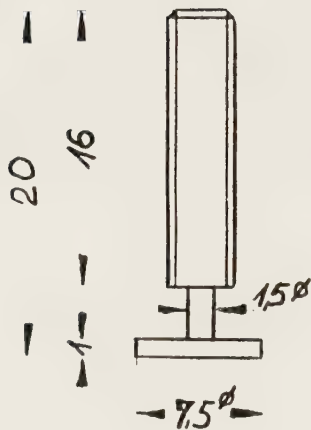


Abb. 5: Schematische Zeichnung der Fixierstifte

3.4. Die stereotaktische Methode

Bei dieser Methode wird von äußeren Schädelmerkmalen auf die Lage innerer Gehirnstrukturen geschlossen. Anhand des topographischen Hirnatlasses der Katze (REINOSO-SUAREZ 1961) wurden die Koordinaten für die Implantationen bestimmt. In diesem Atlas (basierend auf der HORSLEY-CLARK-Methode) ist das Gehirn in Frontalschnitten im Abstand von einem Millimeter dargestellt.

Die Koordinaten für den Colliculus superior der Katze lauten:

A O bis A 5

L O bis L 5

H 14 bis H 17 ab Dura.

Die Haltestifte wurden in die Stirnhöhle gesetzt; dies hat den Vorteil, daß durch die Metallplatte der Haltestifte keine zusätzlichen Cortex- oder Gehirnhautreizungen verursacht werden können.

3.5. Die stereotaktische Operation

Ich benutzte die stereotaktischen Geräte und Zusatzinstrumente der Firma David Kopf Instruments (USA), (Abb. 3). Die Operation erfolgte unter aseptischen Bedingungen. Alle Instrumente und Zusatzhilfsmittel wurden sterilisiert; der Operationsraum wurde durch eine UV-Operationsleuchte keimarm gehalten.

Die Katze wurde mit 35 mg/kg i.p. Pentobarbital-Natrium (Nembutal^(R)) narkotisiert. Nach Einsetzen der Narkose wurde die Kopfhaut des Tieres enthaart und das Operationsfeld mit 70 %igem Alkohol desinfiziert. Danach wurde das Tier in das stereotaktische Gerät eingespannt. Durch einen Schnitt über der Sagittalnaht wurde der Schädelknochen freigelegt, Muskulatur und Periost wurden zur Seite gedrängt und mit Klammern fixiert. Kleinere Blutungen wurden mit Gazetupfern gestillt. Die stereotaktischen Werte für den Ableitzylinder wurden bestimmt und markiert. Gleichzeitig wurde die Lage der Befestigungsschraubchen für den Metallzylinder und für die Halteschrauben eingezeichnet. Mit einem zylindrischen

Bohrer wurden an den angezeichneten Stellen Trepanationen gesetzt, wobei besonders darauf geachtet wurde, daß die Dura unverletzt blieb. Nachdem der Schädelknochen sorgfältig gesäubert und getrocknet worden war, wurde der Ableitzylinder gesetzt, mit kleinen Schräubchen befestigt und das Ganze mit Zahnzement (Trokensubstanz und schnellhärtender Kunststoff) schichtweise bedeckt. Nach völligem Aushärten des Kunststoffs wurden die Haltestifte gesetzt, mit einer Schraubmutter befestigt und mit Zahnzement bedeckt. Zum Schluß wurde die Haut um die implantierten Fremdkörper gezogen und die Wunde mit Dexon^(R) (Firma Braun/Melsungen) vernäht. Um Infektionen zu vermeiden, wurde Nebacetin-Puder^(R) auf die Wunde gestreut und 0,5 ml Chloramphenicol (10 %ig) subcutan appliziert. Die Antibiotica-Gabe wurde in den folgenden Tagen wiederholt. Die Heilungstendenz war bei allen Tieren gut. Abbildung 6 zeigt die Lage des Ableitzylinders auf dem Schädel.

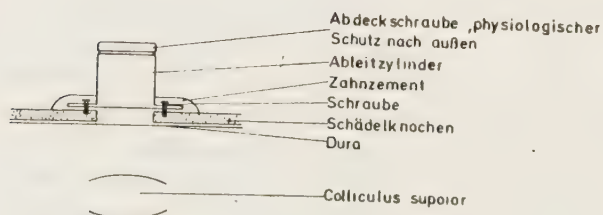


Abb. 6: Lage des Ableitzylinders auf dem Schädel

3.6. Ableitung am chronischen Tier

Eine halbe Stunde vor Versuchsbeginn erhielt das Tier 0,5 - 1 ml Atropinsulfatlösung (0,1 %ig) subcutan appliziert. Da Mittelhirnstrukturen sehr empfindlich auf Pharmaka reagieren, wurde mit Äther (Diäthyläther p.a.; Merck/Darmstadt) narkotisiert. Das Tier wurde intubiert, und in die Vena saphena wurde ein Venenkatheter (Außendurchmesser 1,0 mm; Innendurchmesser 0,8 mm) eingebunden. Anschließend wurde das Tier an den Haltestiften im stereotaktischen Gerät fixiert. Um störende Körper- und Augenbewegungen zu verhindern, wurde ein Muskelrelaxans (Flaxedil^(R)) appliziert (Initialdosis: 20 mg; Folgedosis 10 mg/Std.) und das Tier künstlich beatmet (Atempumpe: Firma Hayard App. USA; Atemfrequenz: 20 Züge/min; Inspirationsrate : Expirationsrate 1:1; Atemvolumen 30 ml Luft/Hub).

Bei allen in dieser Arbeit durchgeführten Versuchen wurde auf sorgfältige Betäubung bei operativen Eingriffen und ausreichende Lokalanästhesie während des Versuches geachtet.

Mittels eines sich selbst regulierenden Heizkissens wurde die Körpertemperatur während der Ableitsitzung auf 37,5° C konstant gehalten. Zur Kontrolle der Herzfunktion wurde das Tier in regelmäßigen Zeitabständen mit einem Stethoskop abgehört. Bei auftretenden Atemgeräuschen wurde der Trachealkatheter durch eine Wasserstrahlpumpe vom Schleim befreit. Eine Infusion - bestehend aus Ringer, Glukose, Fruktose und Flaxedil - sollte die

ionale Zusammensetzung des Blutes stabil halten, eine genügend tiefe Immobilisierung erhalten und eine Schwächung des Körpers vermeiden (Einlaufgeschwindigkeit: 5,4 ml/Stunde).

Der Ableitzylinder wurde geöffnet, die Dura wurde mit einer feinen, sterilen Nadel durchstoßen und die Mikroelektrode in den Colliculus superior eingefahren. Um die Cornea vor Austrocknung zu schützen, wurde eine Kontaktlinse mit künstlicher Iris aufgesetzt. Der weitere Versuchsablauf ist in anderen Abschnitten ausführlich beschrieben (vgl. 4.1; 5; 6).

Nach einer Ableitsitzung wurde das Operationsfeld und der Ableitzylinder sorgfältig gereinigt und verschlossen. Außerdem erhielt das Tier eine Antibioticuminjektion (Chloramphenicol 0,5 ml s.c.; 10 %ig).

Obwohl sich die Tiere nach einem Versuchstag sehr gut erholten, wurde trotzdem auf eine Nachbehandlung bei chronisch operierten Katzen großen Wert gelegt. Der Ableitzylinder wurde in regelmäßigen Abständen geöffnet und gesäubert. Wundschorfbildung wurde beseitigt und auftretende Eiterbildung mit Antibioticum behandelt. Zwischen zwei Ableitsitzungen lagen mindestens fünf Tage.

4. Versuchsaufbau

4.1. Ableitung und Registrierung

Zur elektrophysiologischen Ableitung befand sich das Tier in einem verdunkelten Versuchsraum, dessen Wände mit Stahlblech ausgekleidet waren. Zusätzlich - zum Schutz gegen elektromagnetischen Einstreu - wurde die gesamte Reiz- und Ableitapparatur über einen Regel-Trenn-Transformator (Typ rt 5A; Firma Grundig) geschaltet. Das stereotaktische Gerät, in das das Versuchstier eingespannt worden war, war auf einem festen, erschütterungsfreien, heb- und drehbaren Tisch mit Blickrichtung zur Wand montiert. Außerdem war der Tisch so aufgestellt, daß sich die Augen des Versuchstieres 1,43 m von der Projektionswand entfernt befanden. In dieser Entfernung entspricht 1° Sehwinkel der Katze auf dem Schirm 2,5 cm. Abgeleitet wurde mit elektrolitisch zugespitzten Wolfram-Mikroelektroden, die mit Insl X-Lack^(R) überzogen und bis auf die Spitze isoliert waren. Die Mikroelektroden hatten Spitzendurchmesser von etwa $2/\mu$ und Widerstände zwischen 1 und 7 Meg-Ohm. Die Mikroelektroden konnten mittels Grob- und Feintrieb in anterior-posterior sowie in medial-laterale Richtung bewegt werden.

Mit Hilfe eines Operationsmikroskopes wurde mit einer sehr feinen Präpariernadel die Dura vorsichtig durchstoßen, und durch diese Wunde wurde die Mikroelektrode in das Gehirngewebe eingefahren. Von der Cortexoberfläche wurde die Ableit-elektrode mit dem Grobtrieb etwa 12 mm tief eingestochen, bis sich ihre Spitze knapp oberhalb der Colliculus-Oberfläche befand. Nun wurde die Elektrode mit einem mechanischen Feintrieb (Genauigkeit $1/\mu$ Vortrieb) vorangetrieben, bis visuelle Aktivität registriert werden konnte.

Die extrazellulär abgeleiteten Aktionspotentiale wurden über zwei Vorverstärker auf einen Kathodenstrahloszillographen übertragen und sichtbar gemacht (Abb. 7).

Hieran angeschlossen waren ein akustischer Verstärker mit zwei Lautsprechern, ein elektronisches Fenster, ein Histogramm-Rechner (Mittelwertbildner, Averager) mit Zähler und Schreiber. Zum vollständigen Versuchsaufbau gehörten außerdem ein elektronisch steuerbares Spiegelsystem und ein Handprojektor mit auswechselbaren Musterschablonen. Die Lichtintensität des Handprojektors konnte zusätzlich über einen Regeltransformator variiert werden.

Die am Oszillographenausgang abgegriffenen Potentiale wurden einmal auf einen Kanal des akustischen Verstärkers verstärkt und auf einem Lautsprecher hörbar gemacht, zum anderen auf ein elektronisches Fenster übertragen. Der Ausgang des elektronischen Fensters wurde auf den zweiten Kanal des akustischen Verstärkers und auf den Dateneingang des Histogramm-Rechners und auf den Zähler gegeben. Die durch den Averager verrechneten Signale konnten als Histogramme durch einen Schreiber dokumentiert werden. Getriggert wurde der Averager durch einen Funktionsgenerator, der mit einer Dreiecksfunktion zugleich ein Spiegelsystem steuerte.

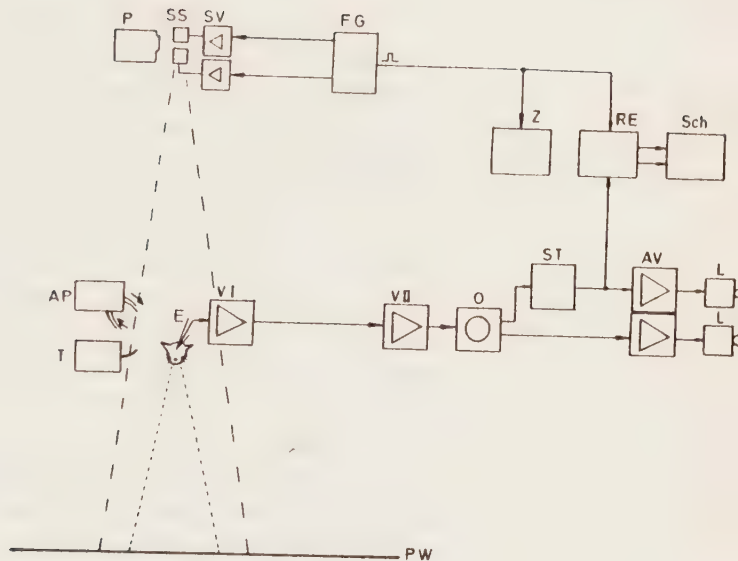


Abb. 7: Blockschaltbild der Ableitandordnung

- | | |
|------|--|
| AP | Atempumpe |
| AV | Akustischer Verstärker |
| E | Elektrode |
| FG | Funktionsgenerator (Dreieck, phasenvariabel) |
| L | Lautsprecher |
| O | Oszillograph |
| P | Projektor |
| PW | Projektionswand |
| RE | Registriereinheit (triggerbarer Histogrammrechner ; Mittelwertbildner) |
| SCH | Schreiber |
| SS | Spiegelsystem |
| ST | Schmitt-Trigger, elektronisches Fenster |
| SV | Spiegelverstärker |
| T | Temperaturfühler |
| V I | Vorverstärker I |
| V II | Vorverstärker II |
| Z | Zähler |

Im Strahlengang eines Diaprojektors befanden sich zwei externe Spiegel, deren Rotationsachsen senkrecht aufeinander standen. Diese Spiegel konnten getrennt - über Operationsverstärker verstärkt - angesteuert werden; dadurch war es möglich, Bildbewegungen in der Projektionsebene auszuführen, wobei jede Richtung und Reizgeschwindigkeit eingestellt werden konnte. Die Lichtreize wurden über einen Projektor mit verstellbaren Schlitzblenden auf den unteren Spiegel projiziert. Der obere Spiegel projizierte den Lichtreiz an die Wand. Durch die verstellbaren Schlitzblenden ist man in der Lage, jeden beliebigen Lichtreiz einzustellen und zu testen. An der Schlitzblende war zusätzlich noch ein Einstellrahmen angebracht, der es erlaubte, Graufilter in den Strahlengang zu schieben. Mit dieser Zusatzmöglichkeit konnte die Lichtintensität beliebig im Test abgestuft werden (Abb. 8).

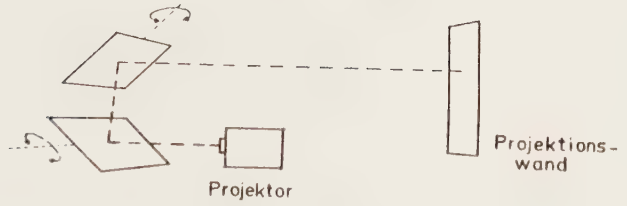


Abb. 8 a): Schematische Darstellung des Strahlengangs beim Spiegelsystem



Abb. 8 b): Gesamtansicht des Spiegelsystems

5. Versuchsdurchführung

Das gesamte Versuchsprogramm wurde in folgende Teile gegliedert und wie nachstehend durchgeführt:

- Bestimmung einer Zellpopulation am unbehandelten Tier. Dieser Teil wurde sowohl am akuten als auch am chronischen Tier ausgeführt. Die hier gefundene Zellpopulation sollte als Vergleichspopulation einer unter Pharmakoneinfluß bestimmten Zellpopulation gegenübergestellt werden.
- Änderung der Antworteigenschaften tektaler Neurone nach parenteraler Applikation ausgewählter Pharmaka.
- Verhaltensbeobachtungen an der Katze nach Applikation von Amphetamin.
- Bestimmung einer Zellpopulation am behandelten Tier.
- Änderung der Antworteigenschaften visuell aktiver Colliculusneurone nach intracolliculärer Applikation von Amphetamin. Diese Versuche wurden wiederum in akute und chronische Versuche aufgeteilt.

5.1. Bestimmung der Parameter

Das Tier schaut auf die als Projektionsschirm benutzte Zimmerwand. Führt man mit der Mikroelektrode in den Colliculus superior ein und bietet man dem Tier einen optischen Reiz, so leitet man zunächst Massenaktivität ab. Mit Hilfe eines elektronischen Fensters ist es nun möglich, aus der Massenaktivität die Aktivität eines Neurons zu isolieren und seine Antworteigenschaften auf visuelle Reize zu analysieren.

Zunächst wurden folgende Parameter erfaßt:

- Lage des rezeptiven Feldes,
- Richtungsspezifität des Neurons,
- Geschwindigkeitsspezifität des Neurons,
- Okularitätsdominanz,
- ON/OFF-Reaktion auf diffuses Licht,
- Spontanaktivität des Neurons,
- Habituation.

Zur genauen Analyse der Antworten gut isolierter Zellen - besonders nach Pharmakonapplikation - wurden Poststimulus-Histogramme und Intervall-Histogramme geschrieben. Im Poststimulus-Histogramm werden die Häufigkeit der Entladungen als Funktion des Reizes und als Funktion der Zeit nach Beginn des Reizes dargestellt. Die statistischen Eigenschaften der Entladungsfrequenz eines Neurons lassen sich aus dem Intervall-Histogramm ablesen. Hier werden die Intervalle zwischen je zwei aufeinanderfolgenden Entladungen gemessen und alle vorkommenden Intervallsprünge registriert. Diese Intervallsprünge werden in Klassen eingeteilt und die Häufigkeit jeder einzelnen Klasse unabhängig von der Zeit ihres Auftretens gezählt. Aufgenommen und aufgezeichnet wurden die Histogramme durch einen triggerbaren Histogramm-Rechner (Signal-Averager).

5.1.1. Das Rezeptive Feld

Die Lage und Größe des rezeptiven Feldes konnte leicht mit einem Handprojektor mit auswechselbaren Lichtmustern an der Projektionswand bestimmt werden. Dabei wurde mit kurzzeitigen Lichtpunktreizen die Grenzen des rezeptiven Feldes markiert und ausgemessen.

5.1.2. Richtungsspezifität

Die Richtungsspezifität eines Neurons wurde geprüft, indem mit dem Handprojektor ein Lichtpunkt in acht verschiedenen Richtungen durch das rezeptive Feld der Zelle geführt wurde. An Hand der akustischen Darstellung der Zellantwort nach jeder Zellreizung konnte die Vorzugsrichtung des Neurons festgestellt werden. Beim Durchfahren der Vorzugsrichtung tritt maximale Entladung der Zelle auf. Bei allen übrigen Richtungen beobachtet man wesentlich geringere Entladung auf den gebotenen Reiz. Folgende Vorzugsrichtungen wurden geprüft und teilweise durch Histogramme belegt:



5.1.3. Geschwindigkeitsspezifität

Die Vorzugsgeschwindigkeit eines visuell aktiven Neurons ließ sich feststellen, indem in der Vorzugsrichtung ein Lichtreiz in verschiedenen Geschwindigkeitsstufen durch das rezeptive Feld geführt wurde. Beim Durchfahren mit der Vorzugsgeschwindigkeit beobachtet man auch hier starke Zellentladungen, während die übrigen Geschwindigkeitsstufen nur schwach beantwortet werden. Es hat sich als zweckmäßig erwiesen, vier Geschwindigkeitsklassen einzuführen:

I	sehr langsam	1	-	10 ⁰ /sec
II	langsam	10	-	50 ⁰ /sec
III	schnell	50	-	100 ⁰ /sec
IV	sehr schnell	100	-	200 ⁰ /sec

5.1.4. Die Okularitätsdominanz

Im weiteren Versuchsablauf wurde ein Auge verdeckt und die Reaktion des offenen Auges auf den gebotenen Reiz gemessen. Je nach Antwortstärke des noch offenen Auges konnte die Okularitätsdominanz (OD) wie folgt gegliedert werden:

- OD 1: Das kontralaterale Auge ist dominant; keine Reaktion des ipsilateralen Auges.
- OD 2: Das kontralaterale Auge ist dominant; das ipsilaterale Auge reagiert nur wenig.
- OD 3: Beide Augen reagieren gleich stark auf den gebotenen Reiz.
- OD 4: Das ipsilaterale Auge ist dominant; das kontralaterale Auge reagiert nur schwach auf das Lichtmuster.
- OD 5: Das ipsilaterale Auge ist dominant; das kontralaterale Auge reagiert nicht auf den Lichtreiz.

5.1.5. on/off-Reaktion

Bei dieser Untersuchungsreihe wurde das Zentrum des rezeptiven Feldes mit einem kurzzeitigen Lichtreiz beleuchtet und die neuronale Impulsfrequenz beobachtet. Bei Zunahme der Entladungsfrequenz beim Beleuchten wurde von "on-Reaktion", bei verstärkter Zellantwort nach Abdunklung von "off-Reaktion" gesprochen. Bei einer deutlichen Reaktion der Zelle sowohl auf Licht-an- als auch auf Licht-aus-Reize wurde von "on/off-Reaktion" gesprochen.

5.1.6. Die Spontanaktivität

Die spontanen Entladungen einer Colliculuszelle konnten direkt am Oszillographen abgelesen werden. Eine Zelle wurde als "hoch spontan" bezeichnet, wenn ihre Spontanaktivität über 10 Hz lag, zwischen 1 und 10 Hz wurde eine Zelle als "spontan aktiv", unter 1 Hz als "gering spontan aktiv" eingestuft.

5.1.7. Habituation

Unter Habituation versteht man das allmähliche Verschwinden einer durch einen bestimmten Reiz ausgelösten Reaktion, wenn dieser Reiz wiederholt angewandt, aber in keiner Weise bekräftigt wird.

Um die Habituationseigenschaften einer visuell aktiven Tectumzelle zu charakterisieren, wurden über das Spiegelsystem Lichtreizserien mit konstanter Vorzugsrichtung und Vorzugsgeschwindigkeit durch das Zentrum des rezeptiven Feldes geführt. Die Zellantworten wurden von einem Signal-Averager aufgenommen und verrechnet. Aus den aufgezeichneten Histogrammen konnte die Habituation entnommen werden.

6. Pharmakologische Untersuchungen

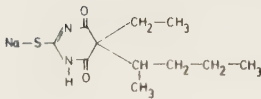
6.1. Voraussetzungen

Eine Substanzprüfung wurde erst vorgenommen, nachdem sämtliche Zelldaten (vgl. 5.1.1 - 5.1.7) erfaßt worden waren. Eine weitere Voraussetzung, um einen pharmakologischen Test durchzuführen, ist eine stabile, gut isolierte, neurophysiologische Ableitung. Da bei solchen Untersuchungen häufig 60 bis 90 Minuten lang am gleichen Neuron abgeleitet werden mußte, war es notwendig, erst dann die Substanz zu applizieren, nachdem sich die Zellpopulation stabilisiert hatte. Es gibt jedoch kein Kriterium, womit man die Stabilität einer Ableitung prüfen könnte. Für meine Zwecke genügten folgende Vorsichtsmaßnahmen, um die Ableitung lange (bis zu 3 Stunden) stabil zu halten:

- Sämtliche Manipulationen am Versuchstier (Abhören mit dem Stethoskop, Überprüfen der Atmung, Nachsehen der Kontaktlinsen usw.) mußten während der Substanzprüfung unterbleiben.
- Ebenso wurden sämtliche Versorgungsinstrumente (Infusionspumpe, Atempumpe usw.) vor der Stoffapplikation auf exakte Tätigkeit überprüft.
- Weiterhin wurden sämtliche Arbeiten im Versuchslabor und den Nebenräumen während einer Messung eingestellt, welche Störungen und Erschütterungen hätten verursachen können.

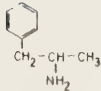
6.2. Testsubstanzen

Als Testsubstanzen dienten Trapanal, Amphetamin und Effortil (Abb. 9). In Kontrollversuchen wurde physiologische Kochsalzlösung injiziert. Trapanal und Amphetamin wurden in sterilem pyrogenfreiem Wasser (Aqua pro injectione) gelöst und bis zur Verwendung dunkel und kühl aufbewahrt. Effortil konnte als gebrauchsfertiges Präparat eingesetzt werden.



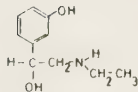
Trapanal

S-Athyl-5-pentyl-(Z)-
thiobarbitursäure, Na-Salz



Amphetamin

1-Phenyl-2-aminopropan



Effortil

1-(3'-Hydroxyphenyl)-2-
ethylaminoethanol

Abb. 9: Testsubstanzen

6.3. Durchführung der Applikationen

6.3.1. Parenterale Applikationen

In dieser Versuchsserie wurde der Einfluß von Trapanal, Amphetamin und Effortil auf die Antworteigenschaften visuell aktiver Colliculusneurone geprüft. Dazu wurden die Pharmaka intravenös appliziert und die Zellreaktion mit dem Signal-Averager aufgezeichnet. In Tabelle 1 sind die Dosierungen und die Verteilungen auf akute und chronische Versuchstiere angegeben.

Trapanal

Dosis mg/kg	Anzahl der Versuche	davon am akuten Tier	davon am chronischen Tier
0,5	5	3	2
1,0	7	3	4
2,0	7	3	4
4,0	5	5	0
10,0	1	1	0

Amphetamin

Dosis mg/kg	Anzahl der Versuche	davon am akuten Tier	davon am chronischen Tier
0,5	2	0	2
1,0	8	6	2
2,0	8	6	2

Effortil

Dosis mg/ml	Anzahl der Versuche	davon am akuten Tier	davon am chronischen Tier
10,0	3	3	0

Tab. 1: Übersicht über parenterale Substanzapplikationen

6.3.2. Intracerebrale Applikationen

In dieser Versuchsreihe sollten Nervenzellen des Colliculus superior durch direkte chemische Stimulation von Amphetamin unter Umgehung der Blut-Hirn-Schranke beeinflusst und der Wirkungsort lokalisiert werden. Gleichzeitig wurde in der selben Colliculusseite abgeleitet und die Zellantworten auf einem Signal-Averager verrechnet. Amphetamin wurde in folgender Dosisreihe gegeben:

10 $\mu\text{g}/3 \mu\text{l}$
30 $\mu\text{g}/3 \mu\text{l}$
100 $\mu\text{g}/3 \mu\text{l}$

In sechs Kontrollversuchen wurden 3 μl physiologische Kochsalzlösung injiziert. Die Untersuchungen wurden an 8 akuten und 3 chronischen Katzen vorgenommen. Die Substanzgabe erfolgte mit einer 10 μl -Hamilton-Mikrospritze, welche über ein Verbindungsglied an einen Mikromanipulator (Mikromanipulator Nr. 1460; David Kopf Instruments, USA; Abb. 10) installiert worden war.

Dieser Versuchsaufbau bot zwei Vorteile: einmal konnte sowohl in den rechten als auch in den linken Colliculus superior von dorsal stereotaktisch durch die darüberliegenden Hirnstrukturen injiziert werden; zum zweiten konnten mit Hilfe des in drei Ebenen verstellbaren Mikromanipulators Ableitelektrode und Injektionskanüle nahe zusammengebracht werden. Dies hatte den Vorteil, daß im Bereich des Injektionsgebietes abgeleitet werden konnte.



Abb. 10: Mikromanipulator mit Mikrospritze

Um den Substanzeffekt besser charakterisieren zu können und um Diffusionsvorgänge und osmotische Effekte auszuschließen, wurden zusätzlich sechs Amphetamininjektionen ($30 \mu\text{g}/3 \mu\text{l}$) in das Geniculate mediale vorgenommen. Mit diesen Kontrollen (im weiteren Text als "Diffusionskontrollen" bezeichnet) wurde ein dem Colliculus superior angrenzendes Areal und zugleich ein Gebiet eines anderen Funktionskreises chemisch stimuliert. Bei Amphetamininjektion in das Geniculate mediale (stereotaktische Daten: A6, L8, H19 ab Dura, nach

REIOSO-SUAREZ 1961) und gleichzeitiger Ableitung im Colliculus superior konnten einmal mögliche Diffusionsvorgänge aufgeklärt werden, zum anderen besteht hier eine Möglichkeit eine spezifische oder unspezifische Wirkung der Droge zu prüfen.

Die Versuchstiere erholten sich nach Mikroinjektionen sehr rasch. Gesundheitliche Schäden und Verhaltensstörungen, auch nach mehrmaligen Injektions- und Ableitsitzungen stellten sich nicht ein.

6.4. Ableit- und Meßbedingungen bei Substanzprüfungen

Nachdem die, mit einem Pharmakon zu stimulierende Zelle beschrieben worden war, wurde der Stoff langsam (Injektionszeit: 30 - 40 sec) injiziert. Bei allen Messungen unter Pharmakoneinfluß wurde zur optischen Reizung ein sich mit konstanter Amplitude und Geschwindigkeit bewogender Lichtreiz kontinuierlich durch das Blickfeld des Tieres projiziert. Dieser Reiz wurde während der gesamten Beobachtungszeit konstant gehalten. Nach Applikationsende wurde sofort mit der Ableitung begonnen. Die abgeleiteten Aktionspotentiale wurden mit einem Histogramm-Rechner in Poststimulus- und Intervallhistogramme umgerechnet und mit einem Schreiber aufgeschrieben. Gemessen und Histogramme aufgezeichnet wurde in regelmäßigen Abständen (meist in 5-Minuten-Abständen). Es wurde in allen Fällen so lange mit der Messung und Ableitung fortgefahren, bis die Substanz abgeklungen war (Trapanal 15 min; Amphetamin 60 - 90 min; Kontrollen 60 min).

7. Amphetamin-induzierte Verhaltensänderungen an der Katze

Um Kenntnis zu erhalten, welche Verhaltensänderungen durch Amphetamin an der Katze ausgelöst werden, wurde in zwei Versuchen Amphetamin intravenös (1 mg/kg) injiziert und anschließend das Verhalten des Tieres protokolliert. Besondere Aufmerksamkeit wurde auf folgende Verhaltensweisen und -merkmale gelegt:

- Inaktivität des Tieres: Sitzen, Liegen
- Aktives Verhalten: Herumlaufen, Orientieren, Wechsel des Sitzplatzes, Putzaktivität
- Stereotype Verhaltenweisen
- Ataxie
- Speichelfluß
- Pupillengröße
- Reaktion auf stationäre optische Reize
- Reaktion auf bewegte optische Reize (Lichtpunkt, Lichtbalken, Funktrauschen)
- Reaktion auf akustische Reize

8. Auswertung

Aus dem vorhandenen Zahlenmaterial konnte eine Zellpopulation, abgeleitet von unbehandelten Tieren, und Zellpopulationen, abgeleitet von behandelten Tieren, aufgestellt werden. Die einzelnen Zellparameter (Richtungsspezifität, Geschwindigkeitsspezifität, Okularitätsdominanz, Habituation usw.) wurden für behandelte und unbehandelte Tiere getrennt ausgezählt und aufgeschlüsselt. Aus diesem Zahlenmaterial läßt sich zeigen, wie die verschiedenen Zellparameter durch die geprüften Pharmaka ver-

ändert werden. Um eine exakte Angabe über die einzelnen Dosisstufen der geprüften Stoffe geben zu können, wurde aus den aufgezeichneten Histogrammen

- die durchschnittlichen Entladungsfrequenzen über die gesamte Histogrammlänge,
- die durchschnittlichen Entladungsraten während des Reizdurchlaufes durch das rezeptive Feld der Zelle

errechnet und mit Kontrollen verglichen.

Darüberhinaus wurden noch einige Substanznebenwirkungen (Gewöhnung nach mehrmaliger Applikation, Verhaltensänderungen, Kreislaufeffekte) erfaßt.

9. Histologie

Nach Versuchsende - beziehungsweise nach dem letzten Versuch beim chronischen Tier - wurde durch eine Läsion ($3 \mu\text{A}/10 \text{ sec}$, anodisch) die Ableitstelle markiert. Ebenfalls wurde die Einstichstelle der Injektionskanüle markiert. Anschließend wurde das Tier mit einer Überdosis Pentobarbital-Natrium getötet und das Gehirn herauspräpariert und in Formalin fixiert. Der Hirnteil, in welchem sich die Läsionen befanden, wurde herausgeschnitten, in der Alkoholreihe entwässert und in Paraffin eingebettet. Von diesem Gewebeblock wurden 10μ dicke Schnitte angefertigt. Zur Färbung der Schnitte wurde KLÜVER - BARRERA's Methode der kombinierten Zell- und Markscheidenfärbung (modifiziert nach BURCK 1972) mit Luxol Fast Blue und Kresylviolett herangezogen.

C. ERGEBNISSE

Die in diesem Teil beschriebenen Ergebnisse wurden an 52 Versuchstieren in 66 Großversuchen gewonnen. Das Tiermaterial läßt sich in 40 akute und 12 chronische Tiere aufteilen. An 40 akuten Tieren wurden 35 Versuche, an 12 chronischen Katzen 31 Versuche ausgeführt. An unbehandelten, wachen Katzen konnten 314 Nervenzellen aus dem Colliculus superior und 33 Neurone aus dem visuellen Cortex abgeleitet, bestimmt und analysiert werden. Colliculus-Zellpopulationen wurden nach Gaben von Amphetamin, Effortil und Trapanal abgeleitet und analysiert.

1. Beschreibung der Colliculus-Zellpopulation, abgeleitet am wachen, unbehandelten Tier

324 visuell aktive Zellen wurden an der unbehandelten, wachen Katze aus dem Colliculus superior abgeleitet. Davon konnten 127 Nervenzellen den oberflächlichen und 180 den tiefen Colliculus-Schichten eindeutig zugeordnet werden. Bei 7 Einheiten war eine Zuordnung nicht möglich. Die Grenze zwischen oberflächlichen und tiefen Schichten wurde in 1,5 mm Colliculus-Tiefe gezogen (GORDON 1973).

In den folgenden Abschnitten wird diese Zellpopulation näher beschrieben.

1.1. Richtungsspezifität

182 richtungsspezifische Neurone wurden im Colliculus superior abgeleitet, hiervon entfielen 76 Nervenzellen auf oberflächliche und 106 auf tiefe Colliculus-Schichten. Demgegenüber wurden 112 Zellen als richtungsunspezifisch charakterisiert, wobei 46 Zellen den oberflächlichen und 59 den tiefen Colliculus-Schichten angehörten; 7 Zellen konnten nicht bestimmt werden. Die Vorzugsrichtungen der abgeleiteten Neurone aus dem Colliculus superior der Katze sind in Abbildung 11 und Tabelle 2 dargestellt.

In Abbildung 11 sind alle richtungsspezifischen Zellen in einer Polarkoordinatendarstellung aufgetragen.

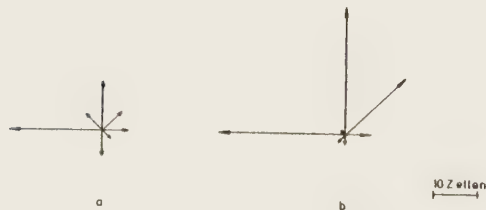


Abb. 11: Übersicht über richtungsspezifische Colliculusneurone

a) oberflächliche Schichten

b) tiefe Schichten

Die Vektoren geben die Richtungsspezifität an, die Vektorlänge stellt die Anzahl der Zellen dar.

Richtung	Zellen insgesamt	richtungsspezifische Neurone aus	
		oberflächlichen Colliculus- Schichten	tiefen Colliculus- Schichten
→	12	6	6
←	50	21	29
↔	27	13	14
↑	40	11	29
↓	8	6	2
↕	7	5	2
↗	25	6	19
↖	4	0	4
↘	3	3	0
↙	6	5	1
		182	106
		=====	

Tab. 2: Verteilung der richtungsspezifischen Zellen,
abgeleitet im Colliculus superior der Katze

1.2. Okularitätsdominanz

In Tabelle 3 sind die Okularitätsdominanz-Verhältnisse der abgeleiteten und analysierten Nervenzellen gezeigt.

Okularitäts- dominanz	Anzahl der Zellen	abgeleitet in	
		oberflächl. Schichten	tiefen Schichten
OD 1	2	2	0
OD 2	21	5	16
OD 3	196	52	144
OD 4	17	10	7
OD 5	15	10	5

Tab. 3: Übersicht über die Okularitätsdominanz-Verhältnisse der abgeleiteten Zellen

1.3. Geschwindigkeitsspezifität

Eine Übersicht über die Vorzugsgeschwindigkeiten der abgeleiteten Colliculus-Neurone ist in Tabelle 4 dargestellt.

Geschwindigkeits- klasse	°/sec	Zellen insgesamt	davon entfallen auf oberflächliche Schichten	tiefe Schichten
1	1 - 10	75	39	36
2	10 - 50	64	27	37
3	50 - 100	34	9	25
4	100 - 200	24	8	16
1 - 4	1 - 200	14	3	11
1 - 3	1 - 100	14	5	9
1 - 2	1 - 50	27	17	10
2 - 3	10 - 100	33	22	11
3 - 4	50 - 200	7	4	3
2 - 4	10 - 200	2	0	2

Tab. 4: Übersicht über die Vorzugsgeschwindigkeiten visueller Colliculus-Nervenzellen

1.4. Spontanaktivität

44 Neurone zeigten kaum oder nur geringe Spontanaktivität, 162 Zellen wurden als spontan aktiv eingestuft, 45 Nervenzellen aus dem Colliculus superior der Katze waren hoch spontan aktiv.

1.5. on/off-Reaktion

14 Neurone reagierten nur auf Licht-an-, 32 nur auf Licht-aus-Reize. 86 Nervenzellen antworteten sowohl auf Licht-an- als auch auf Licht-aus-Punktlichtreize. Bei allen übrigen Neuronen konnte eine Einteilung nicht vorgenommen werden, da die Antworten der Zellen auf stationäre Lichtreize undeutlich ausfielen.

1.6. Rezeptive Felder

In Abb. 12 ist die Lage der rezeptiven Felder der abgeleiteten Colliculuszellen dargestellt.

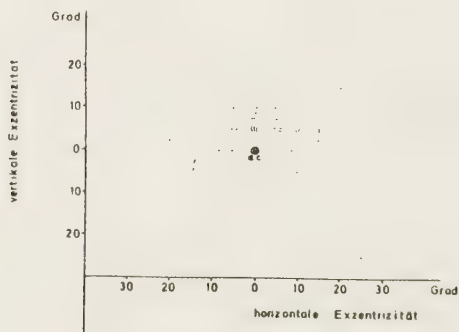


Abb. 12: Schematische Übersicht über die Lage der rezeptiven Felder
a.c. Area centralis
. Mittelpunkt des rezeptiven Feldes

1.7. Sonstige Zelleigenschaften

Habituierende Eigenschaften besaßen 57 Zellen, visuell und zugleich taktil waren 11 Neurone. Ein Neuron mit visuellen und akustischen Modalitäten konnte abgeleitet werden. Die überwiegende Mehrzahl der visuell aktiven Colliculusneurone reagierte phasisch, lediglich 3 Nervenzellen konnten als tonisch erfaßt werden. Eine Zelle antwortete nur auf sich nähernde oder sich entfernende Reize, eine andere Colliculuszelle reagierte nicht auf Lichtpunkte sondern nur auf Objekte. Die hier aufgezählten Daten fielen im Laufe der Experimente auf, eine systematische Protokollierung dieser Eigenschaften war nicht beabsichtigt.

2. Der Einfluß von Amphetamin auf verschiedene Zelleigenschaften colliculärer Neurone

In diesem Versuchsteil wurde an 3 Katzen der Einfluß von Amphetamin (1 mg/kg, i.v.) auf visuell aktive Colliculusneurone untersucht. Vor allem sollte erfaßt werden, welche Zellparameter am stärksten durch die Droge verändert werden.

38 Neurone (10 aus oberflächlichen, 28 aus tiefen Colliculus-Schichten) konnten unter Amphetaminwirkung abgeleitet und bestimmt werden.

Richtungsspezifisch waren 9 Zellen aus oberflächlichen und 19 aus tiefen Colliculus-Schichten. Bei nicht richtungsspezifischen Zellen konnte eine aus oberflächlichen und neun aus tiefen Schichten gefunden werden. Vorwiegend wurden

hier nur Zellen gefunden, welche in horizontaler Richtung richtungsspezifisch waren. Auffällig war, daß neun Einheiten (eine aus oberflächlichen, 8 aus tiefen Schichten) auftraten, welche horizontal (von links nach rechts) richtungsspezifisch und vertikal achsenspezifisch waren.

Die Okularitätsdominanz-Verhältnisse sind in Tabelle 5 veranschaulicht.

Okularitäts- dominanz	Anzahl der Zellen aus	
	oberflächlichen Schichten	tiefen Schichten
OD 1	0	0
OD 2	0	2
OD 3	1	9
OD 4	3	7
OD 5	6	10

Tab. 5: Übersicht über die Okularitätsdominanz-Verhältnisse visueller Colliculusneurone unter Amphetamineinfluß

Auch die Geschwindigkeitsverteilung colliculärer Neurone unter Amphetamineinwirkung (1 mg/kg i.v.) läßt sich an Hand einer Tabelle übersichtlich zeigen (Tab. 6):

Geschwindigkeits- klasse	Anzahl der Neurone aus	
	oberflächlichen Schichten	tiefen Schichten
1	1	8
2	5	11
3	1	2
4	0	3
1 - 4	0	2
1 - 3	1	0
1 - 2	0	0
2 - 3	2	2

Tab. 6: Geschwindigkeitselektivität nach
Applikation von Amphetamin

Spontan aktiv waren 18 der abgeleiteten Zellen, 12 Nervenzellen wurden als "hoch spontan" eingestuft, während 5 Neurone keine Spontanaktivität zeigten.

Die Mehrzahl (20 Zellen) aller analysierten Zellen wurde durch stationäre on/off-Punktlichtreize stimuliert. Vier Nervenzellen reagierten nur auf Licht-aus-Reize. Keine Zelle konnte beobachtet werden, welche auf Licht-an-Reize reagierte. Jedoch 14 Colliculuszellen zeigten keine oder nur undeutlich beschreibbare on/off-Reaktionen, so daß sie keiner dieser Klassen zugeordnet werden konnten.

3. Der Einfluß von Amphetamin auf Richtungsspezifität, Habituation und Antwortstärke colliculärer Neurone

0,5 mg/kg

Eine intravenöse Applikation von 0,5 mg/kg Amphetamin konnte visuell aktive Colliculusneurone weder aktivieren noch hemmen. Die Spontanaktivität der Zellen blieb unverändert, habituiierende Zellen hielten die Habituation aufrecht und richtungsunspezifische Zellen wurden in keiner Weise verändert. Nur in einer Ableitung bildete etwa 5 Minuten nach Substanzgabe eine richtungsunspezifische Zelle eine leichte Richtungsspezifität aus. Dieser Effekt bestand jedoch nur kurzzeitig (etwa 5 min) und bildete sich dann zurück.

1 mg/kg

Bei dieser Dosis wird eine Zelle des Colliculus superior durch Amphetamin in wichtigen Zellparametern stimuliert.

Die Wirkung setzt im allgemeinen sofort nach Applikationsende ein, erreicht zwischen der 10. und 30. Minute ein Maximum und klingt nach 45 Minuten allmählich ab. Nur in zwei Versuchen konnte eine längere Wirkungsdauer (90 min) beobachtet werden.

Die Spontanaktivität und die Antwortstärke auf einen optischen Reiz nehmen zu. Unter dem Einfluß der Droge verliert die Zelle ihre habituierenden Eigenschaften. Richtungsunspezifische Zellen werden richtungsselektiver. In Abbildung 13 ist die Reaktion einer Zelle auf 1 mg/kg Amphetamin an Hand einer Histogrammserie dargestellt.

In der Kontrollaufnahme ist die Zelle I-1 (Abb. 13) gering spontan aktiv, habituiert auf einen gleichbleibenden optischen Reiz und ist fast richtungsunspezifisch. Fünf Minuten nach Amphetamingabe ist die gleiche Zelle hoch spontan aktiv, reagiert auf den gleichen optischen Reiz und hat ihre habituierenden Komponenten verloren. Die hohe Spontanaktivität klingt nach 15 Minuten ab, die Richtungsspezifität, die starke Reaktionsbereitschaft auf einen visuellen Reiz bleibt jedoch über die 60. Minute hinaus erhalten.

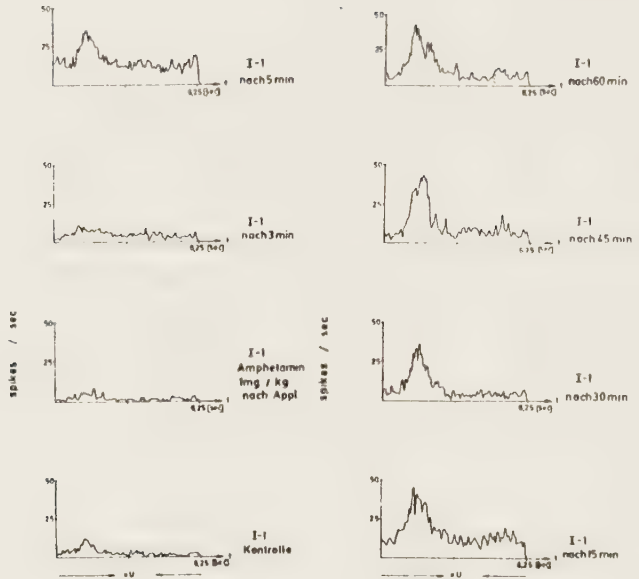


Abb. 13: Die Wirkung von Amphetamin (1 mg/kg) auf eine Zelle des Colliculus superior. xU Umkehrpunkt des Reizes. Die Pfeile geben die Reizrichtung an. Reiz: Lichtpunkt, $\varnothing$ 10 cm, Reizfrequenz: 0,4 Hz
Histogramm Daten: 125 bin; 32 Reize; 50 msec/bin
Weitere Beschreibung im Text

2 mg/kg

Bei dieser Substanzmenge wurde eine Steigerung und Verlängerung des Amphetamineffektes erreicht. Die Spontanaktivität wird bei dieser Dosis außergewöhnlich hoch; dies kann soweit führen, daß die hohe Spontanaktivität die Zellantwort verdeckt. Weiterhin tritt eine vollständige Deshabituation auf optische Reizung ein. Abbildung 14 verdeutlicht an Hand einer Histogrammserie die Stoffwirkung auf ein Neuron aus tiefen Colliculus-Schichten.

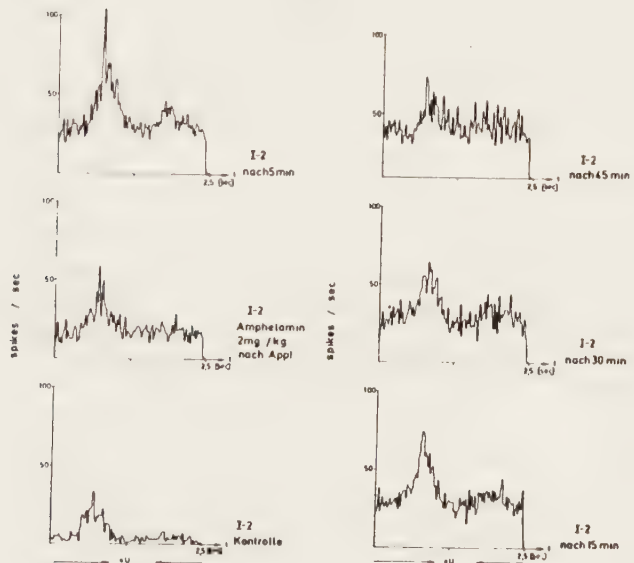


Abb. 14: Die Wirkung von Amphetamin auf eine Colliculuszelle. Die Pfeile geben die Reizrichtung an. xU Umkehrpunkt des Reizes. Reiz: Lichtpunkt, $\varnothing$ 8 cm. Histogrammdaten: 125 bin; 32 Reize; Reizfrequenz: 0,4 Hz; 20 msec/ bin; weitere Erklärungen im Text

Im Kontrollhistogramm ist die Zelle I-2 richtungsspezifisch. Die Antwortstärke auf einen optischen Reiz liegt etwa bei 30 Hz. Die Zelle habituiert leicht und ist spontan wenig aktiv. Sofort im Anschluß an die Substanzgabe verdoppelt sich die Antwortstärke auf den Reiz (60 Hz), die Spontanaktivität verdreifacht sich. Die Richtungsspezifität und Antwortstärke erreichen nach 5 Minuten einen Maximalwert (etwa 100 Hz) und bleiben anschließend auf einem konstanten Niveau (75 Hz; 15. - 45. min). Die Spontanaktivität dagegen nimmt stetig zu, bis sie schließlich die richtungsspezifische Eigenschaft dieser Zelle fast verdeckt.

4. Die Wirkung von intracerebralen Amphetaminapplikationen auf visuell aktive Zellen des Mittelhirnes

NaCl-Kontrollen

Um die Substanzeffekte gegen mögliche Nebenreaktionen abzusichern, wurden intracolliculäre Kochsalzinjektionen durchgeführt und die Antwortstärke der Zellen erfaßt.

Eine Mikroinjektion (3 μ l) von physiologischer Kochsalzlösung beeinträchtigte nicht die Antwortstärke und Reaktionsbereitschaft visuell aktiver Colliculusneurone. Lediglich im Anschluß an die Applikation sank die Reaktionsbereitschaft der Zellen auf einen optischen Reiz kurzzeitig (3. - 5. min) ab, kehrte dann wieder auf das ursprüngliche Niveau zurück. Die Spontanaktivität erhöhte bzw. erniedrigte sich nicht; habituerende Zellen hielten die Habituation aufrecht.

Amphetaminapplikation in das Geniculatum mediale

In diesem Versuchsteil wurden Amphetaminmikroinjektionen ($30 \mu\text{g}/3 \mu\text{l}$) in ein dem Colliculus superior benachbartes Gehirnnareal (Geniculatum mediale) gesetzt und gleichzeitig Nervenzellen aus tiefen Colliculus-Schichten abgeleitet.

In drei Versuchen blieb die Amphetamininjektion erfolglos. In drei weiteren Experimenten stellte sich nach 5, 10 und 15 Minuten eine deutliche, etwa 15 Minuten anhaltende Zunahme der Antwortstärke der Zelle auf den geprüften Lichtreiz ein. Während dieser Periode war auch die Spontanaktivität erhöht und das Habitationsvermögen der Zellen weitgehend aufgehoben.

Mikroinjektionen in den Colliculus superior

$10 \mu\text{g}/3 \mu\text{l}$

Eine Mikroinjektion von $10 \mu\text{g}$ Amphetamin in den Colliculus superior hatte in allen Fällen keinen Einfluß auf die Antwortstärke und Reaktionsbereitschaft der Neurone. Die Spontanaktivität blieb unbeeinträchtigt; eine bestehende Habituation wurde nicht aufgehoben.

$30 \mu\text{g}/3 \mu\text{l}$

Im Vergleich zur intravenösen Applikation treten bei intracolliculärer Verabreichung keine neuen Substanzeffekte auf. Auch hier werden vor allem und am stärksten die Spontanaktivität, die Antwortstärke auf optische Reize, die Richtungsspezifität und das Habitationsvermögen der Zelle verändert. Der Wirkungseintritt setzt bei intracerebraler Gabe recht unterschiedlich ein (2. - 10. min), das Maximum fällt zwischen die 10. und

40. Minute; nach einer Stunde ist das Pharmakon abgeklungen.

Abbildung 15 dokumentiert die Amphetaminwirkung auf ein visuell aktives Neuron aus tiefen Colliculus-Schichten.

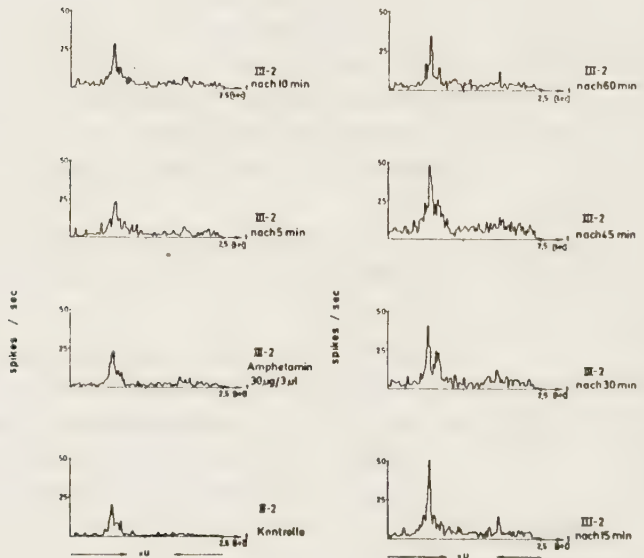


Abb. 15: Der Einfluß von Amphetamin ($30 \mu\text{g}/3 \mu\text{l}$) auf eine Colliculus-Nervenzelle xU Umkehrpunkt des Reizes. Die Pfeile geben die Reizrichtung an.
Reiz: Lichtpunkt, $\varnothing 5 \text{ cm}$
Reizfrequenz: $0,4 \text{ Hz}$
Histogrammdaten: 125 bin; 32 Reize;
20 msec/bin

Zelle III-2 ist ein richtungsspezifisches Neuron aus dem Colliculus superior. Die Pharmakonwirkung stellt sich erst 10 Minuten nach Applikation ein und hält etwa eine Stunde an. Amphetamin vermag die Richtungsspezifität dieser Zelle auf visuelle Reizmuster außerordentlich zu stimulieren. Die Zelle wird unter dem Einfluß der Droge vollständig deshabituiert. Die Spontanaktivität dagegen steigert sich kaum.

100 $\mu\text{g}/3 \mu\text{l}$

Die höchste Dosierung brachte in allen Fällen eine Steigerung und Verlängerung des Substanzeffektes. Nach Applikationsende setzte sofort die Amphetaminwirkung ein, erreichte zwischen der 5. und 20. Minute ein Wirkungsmaximum und klang dann langsam ab (Wirkungsende: ca. 90. Minute). Bei dieser Dosis war die Wirkung des Stoffes auf die Richtungsspezifität und Antwortstärke der Zelle am ausgeprägtesten (Abb. 16). Auch das Habituationsvermögen war hier vollständig aufgehoben (Dauer der Deshabituation: ca. 45 min). Die Spontanaktivität wurde überraschenderweise nur in 1/4 Versuchen aktiviert.

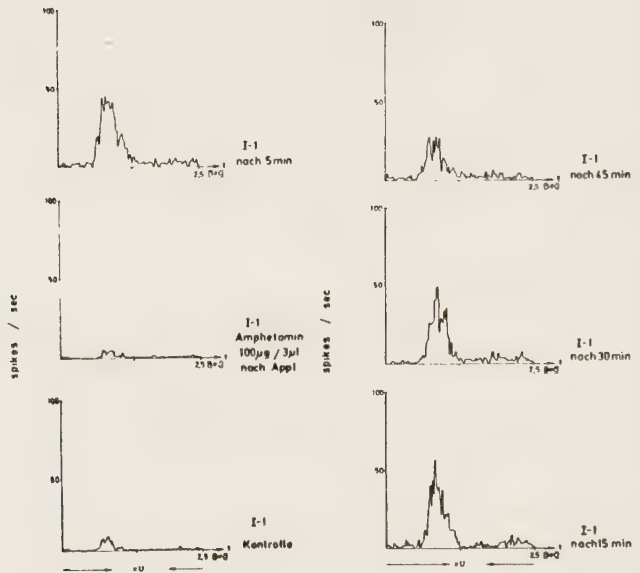


Abb. 16: Die Wirkung von Amphetamin ($100 \mu\text{g}/3 \mu\text{l}$) auf ein visuell aktives Neuron des Colliculus superior (tiefe Colliculus-Schicht)

xU Umkehrpunkt des Reizes

Die Pfeile geben die Reizrichtung an.

Reiz: Lichtpunkt, $\varnothing$ 5 cm

Reizfrequenz: 0,4 Hz

Histogrammdaten: 125 bin; 32 Reize; 20 msec/bin

5. Verhaltensänderungen an der Katze nach
Applikation von Amphetamin

In zwei Versuchen wurde 1 mg/kg Amphetamin intravenös verabreicht und das Verhalten beobachtet. Die Substanzwirkung begann nach etwa 10 Minuten und äußerte sich durch gute Reaktion auf akustische und visuelle Reize. Die Lauf- und Körperhaltung war in dieser Phase normal, die Pupillen waren nicht geweitet. Das Wirkungsmaximum lag zwischen der 15. und 50. Minute. Die Reaktion auf optische Reize (bewegte Lichtpunkte, Lichtbalken, Punktauswechseln) war hier am stärksten. Das Tier folgte mit Kopfbewegungen unablässig und stereotyp einem im Raum bewegten Lichtreiz. Die Kopfbewegungen waren nicht glatt, sondern wurden ruckhaft ausgeführt; Ohrbewegungen traten ebenfalls auf. Die Lokomotorik schien geringer zu sein als beim Normaltier, jedoch war in beiden Versuchen eine ausgeprägte Ataxie zu erkennen gewesen. Nur in einem Versuch trat gesteigerte Aufmerksamkeit gegenüber akustischen Reizen auf. Die Pupillen waren in dieser Phase stark geweitet, die Atmung war beschleunigt, und das Fell war gestäubt; außerdem trat starke Speichelbildung auf. Unterbrach man die visuelle Reizung, so stellten sich Kopf- und Vorderkörperstereotypen ein. In dieser Verhaltensweise bewegte das Tier den Kopf und den Vorderkörper stereotyp von links nach rechts. Bei erneuter optischer Reizung wurde sofort auf stereotypes Folgen des Reizes umgeschaltet.

Nach 60 Minuten begann die Drogenwirkung nachzulassen. Es stellte sich allmählich Desinteresse an optischen Reizen ein; das Tier war durch verschiedene optische und akustische

Reize leicht ablenkbar. In dieser Phase war die Aufmerksamkeit gegenüber akustischen Reizen größer als gegenüber visuellen. In einem Versuch war nach 90 Minuten, im zweiten Versuch nach 120 Minuten die Amphetaminwirkung abgeklungen.

6. Die Wirkung von Effortil auf Colliculus-Neurone

In drei Versuchen wurde dem Versuchstier Effortil intravenös verabreicht (1 ml; 10 mg Wirkstoff). Die Antwortstärke der Zellen wurde in Histogrammen festgehalten.

Der Wirkungsbeginn setzte etwa 10 Minuten nach Applikationsende ein, die maximale Wirkung wurde zwischen der 20. und 45. Minute erreicht. Die analysierten Colliculus-Nervenzellen (aus oberflächlichen und tiefen Schichten) wurden in ihrer Richtungsspezifität durch Effortil kaum stimuliert. In einem Fall bildete sich Richtungsspezifität leicht aus, diese Ausprägung war nur während fünf Minuten ableitbar. Bei einer anderen Zelle war eine Steigerung der Richtungsspezifität ebenfalls unsicher. Die Zelle reagierte sehr unterschiedlich. Es lösten sich regelmäßig richtungsspezifische und richtungsunspezifische Phasen ab (Dauer: 10 min). Bei einer dritten Zelle konnte kein richtungsspezifischer Effekt beobachtet werden. Die Spontanaktivität wurde durch Effortil in allen Tests deutlich erhöht. Vor allem zwischen der 20. und 45. Minute waren die spontanen Entladungsraten zwei- bis dreifach gegenüber den Kontrollen erhöht. In einer Ableitung stellten sich sehr hochfrequente rhythmische Pulsationen ein (Dauer: etwa 10 Minuten).

Auch die Habituation wird durch Effortil aufgehoben. Jedoch ist diese Erscheinung nur während des Wirkungsmaximums zu erkennen gewesen.

Sonstige Zellparameter wurden durch Effortil nicht beeinflusst. Andere Substanznebenwirkungen sind nicht aufgefallen.

7. Die Wirkung von Thiopental-Natrium auf die Antworteigenschaften visuell aktiver Colliculus-Neurone

0,5 mg/kg

Thiopental-Natrium (Trapanal^(R)) verursachte in dieser Dosierung nur im Anschluß an die Applikation geringe Hemmung auf visuell aktive Neurone. Sowohl Nervenzellen aus tiefen als auch aus oberflächlichen Schichten des Colliculus superior wurden in ihrer Aktivität und Antwortstärke gedämpft. Die Antwortstärke der Zelle und ihre Reaktionsbereitschaft auf optische Reizung ließ sofort nach Injektionsende nach; die Wirkungsdauer der Substanz war jedoch sehr kurz (maximal 5 Minuten). Andere Zellparameter (Richtungsspezifität, Spontanaktivität, Geschwindigkeitsspezifität) wurden nicht beeinflusst.

1 mg/kg

Nach intravenöser Gabe von 1 mg/kg Trapanal^(R) tritt sofort eine Abnahme der Spontanaktivität ein, außerdem verlieren alle Zellen ihre Richtungsspezifität und ihre Reaktionsbereitschaft auf visuelle Reize. Die Substanzwirkung ist auch hier sehr kurz. Bereits nach fünf Minuten ist der Stoff abgeklungen und die Zelle hat ihren ursprünglichen Erregungszustand wieder erreicht.

2 mg/kg

Die stark hemmende und narkotisierende Wirkung des Pharmakons ist mit dieser Dosierung erreicht. Sofort nach Applikationsende fällt die Spontanaktivität der Zelle und ihre Reaktionsfähigkeit auf äußere visuelle Reize sehr stark ab. Richtungsspezifische Zellen verlieren ihre Richtungsselektivität vollständig (Abb. 17). Trotz dieser massiven Stoffwirkung ist die Wirkungsdauer verhältnismäßig kurz; schon nach 5 Minuten beginnt sich die Zelle zu erholen, erlangt ihre Richtungsspezifität zurück und hat nach 10 bzw. 15 Minuten ihre ursprüngliche Funktion zurückerlangt.

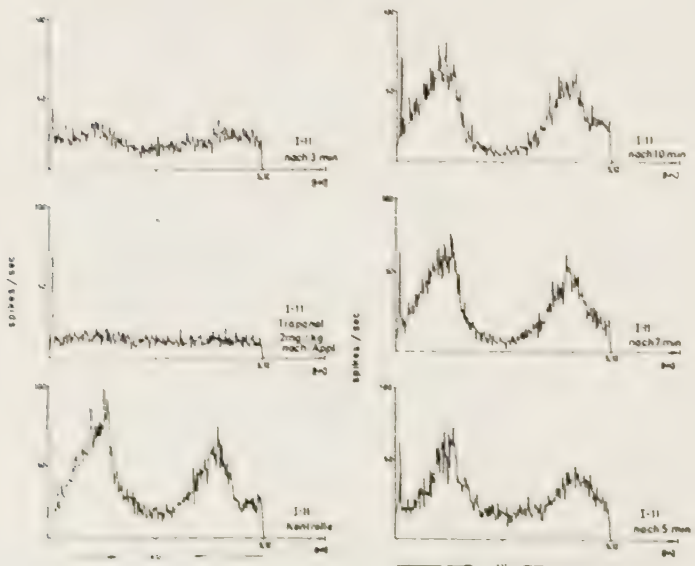


Abb. 17: Die Wirkung von Trapanal auf eine Zelle des Colliculus superior
 xU Umkehrpunkt des Reizes. Die Pfeile geben die Reizrichtung an. Reiz: Lichtpunkt $\varnothing$ 15 cm
 Histogramm Daten: 256 bin; 16 Reize; 20 msec/bin

4 mg/kg

Nach Gabe von 4 mg/kg Trapanal^(R) sinkt in allen Versuchen die Spontanaktivität der Zellen fast auf Null ab. Die Richtungsspezifität geht vollständig verloren, und ein visueller Reiz bleibt völlig unbeachtet. Die Erholung der Zellen setzt schon nach 7 Minuten ein; die Spontanaktivität wird höher, die Richtungsspezifität und die Reaktionsfähigkeit auf optische Reizung kehren zurück und haben nach 15 Minuten den Kontrollwert erreicht.

10 mg/kg

Diese hohe Dosis wurde nur mit einem Versuch belegt. Augenblicklich nach Injektionsende sank die Spontanaktivität auf Null ab, äußere optische Reize wurden nicht mehr wahrgenommen und das Tier war vollständig narkotisiert. Die Narkose dauerte etwa 7 Minuten an, dann begann die Spontanaktivität wieder zuzunehmen. Die Richtungsspezifität bildete sich erst nach der 15. Minute zurück. Nach 30 Minuten hatte sich die Zelle vollkommen erholt.

8. Vergleichende Betrachtung der Ergebnisse

Die Antwortstärke und Reaktionsfähigkeit einer visuell aktiven Zelle aus dem Colliculus superior auf einen äußeren optischen Reiz hängt von mehreren Faktoren ab. Das Gehirnareal erhält sowohl direkte Eingänge aus der Retina als auch indirekte aus corticalen, thalamischen und sonstigen Kernen. Weiterhin bestimmen die Verschaltung und Vermaschung der Colliculus-Zellen untereinander und erst recht die Anzahl und Verteilung der erregenden und hemmenden Synapsen das Reaktionsverhalten tektaler Nervenzellen. Aus diesen Gründen streuen die während meiner Versuche gewonnenen Meßpunkte erheblich. Um jedoch einen Überblick und einen Vergleich zwischen Amphetamin und Trapanal einerseits und intravenöser und intracerebraler Gabe andererseits darstellen zu können, wurden die Meßpunkte auf den höchsten Wert einer Meßreihe normiert (Abb. 18, 19, 20).

Die Amphetaminwirkung nach intravenöser Verabreichung der Droge wird in Abbildung 18 gezeigt. Zunächst soll auf die kleine Dosis (1 mg/kg) näher eingegangen werden.

Schon nach Applikationsende steigen die Entladungsraten und Antwortstärken der Zellen von 16 auf 21 Hz an; dies bedeutet eine Steigerung von 25 %. Nach fünf Minuten beträgt die prozentuale Steigerung bereits 118 %. Zehn Minuten nach Injektionsende hat die Droge ihre maximale Wirkung erreicht (prozentuale Steigerung 196 % gegenüber der Kontrolle).

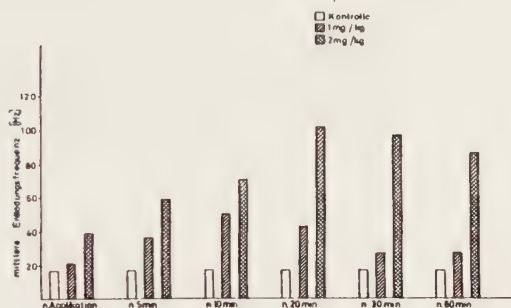


Abb. 18: Die Wirkung von Amphetamin (intravenöse Injektion) auf die Entladungsrate tektaler Neurone.
Weitere Erklärungen im Text.

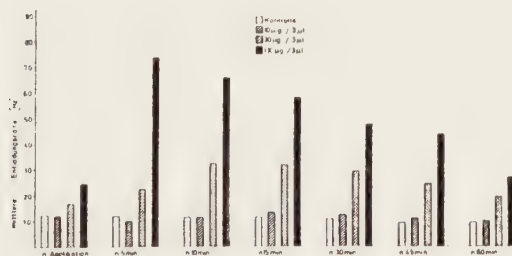


Abb. 19: Die Wirkung von intracerebralen Amphetamininjektionen auf die Antwortstärke tektaler Neurone.

Noch deutlicher fällt der Amphetamineffekt bei 2 mg/kg aus. Hier liegt schon nach Messungsende im Anschluß an die Applikation eine Zunahme der Zellaktivitäten um 137 % gegenüber den Kontrollen vor. Nach fünf Minuten beträgt die prozentuale Steigerung 251 % und während des Wirkungsmaximums sogar 510 %.

An dieser Stelle sei ein Blick auf die Verhaltensexperimente gestattet. Im elektrophysiologischen Experiment wird die Substanzwirkung durchweg früher erfaßt als im Verhaltensexperiment. Die maximale Stoffwirkung fällt in beiden Versuchsreihen in den gleichen Zeitraum; dagegen beobachtet man im Verhalten eine etwas längere Wirkungsdauer als im neurophysiologischen Experiment. Beide Experimentreihen haben weiterhin ergeben, daß die Antwortstärke, die Aufmerksamkeit und die Reaktionsbereitschaft einer Einzelzelle bzw. des Gesamtorganismus auf einen gleichbleibenden, sich ständig wiederholenden und eintönigen Reiz durch die Droge heraufgesetzt wurde.

Nach intracolliculärer Mikroinjektion von Amphetamin (Abb. 19) treten, verglichen mit intravenöser Gabe, keine neuen Substanzsymptome auf. Hier wird die Substanz unter Umgehung der Blut-Hirn-Schranke direkt an den Wirkort gebracht; demzufolge ist hier die Reaktion der Zelle auf Amphetamin stärker.

Obwohl Effortil, dem Amphetamin chemisch verwandt, gewisse Einflüsse auf tektale Neurone (Erhöhung der Spontanaktivität, Milderung der Habituation) verursachte, kann man dieser Sub-

stanz keine zentralnervöse Wirksamkeit zuordnen. Die in dieser Versuchsreihe verabreichte Dosis (10 mg Wirkstoff; dies entspricht 4 mg/kg) würde, vertauscht mit Amphetamin, eine außerordentlich hohe Reaktion der Colliculuszellen auslösen.

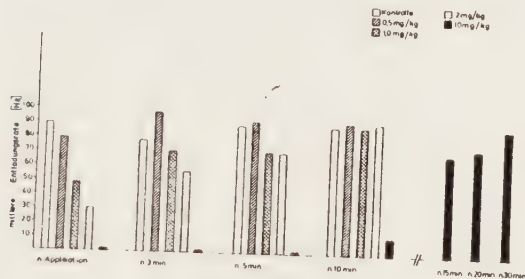


Abb. 20: Die Wirkung von Trapanal auf die Aktivität tektaler Neurone.
Weitere Erklärungen im Text.

Trapanal bewirkte in allen Versuchen eine Herabsetzung der Reaktionsfähigkeit tektaler Neurone (Abb. 20). Schon die geringste Dosis führte im Anschluß an die Injektion zu einer Abnahme der Antwortstärke der Zellen um 12 %, obgleich sich die Zellen innerhalb weniger Minuten erholten. Bei 1 mg/kg wird die Reaktionsbereitschaft und die Antwortstärke nach Gabe des Thio-barbiturates um 46 %, nach 2 mg/kg um 66 % und nach 10 mg/kg sogar um 98 % vermindert. Trotz dieser massiven Trapanalwirkung erholen sich die Zellen sehr rasch und erlangen ihre ursprüngliche Reaktionsbereitschaft vollständig zurück.

D. DISKUSSION

Die beschriebenen Untersuchungen haben eine Fülle von Datenmaterial anfallen lassen. Nach der ausführlichen und umfangreichen Ergebnisbeschreibung sei übersichtshalber hier noch einmal das Wesentlichste zusammengefaßt:

1. Colliculusnervenzellen, abgeleitet am wachen, unbehandelten Tier, weisen folgende Eigentümlichkeiten auf:

Die Mehrzahl der Zellen ist richtungsspezifisch, geschwindigkeitsspezifisch und vorwiegend binokular erregbar. Stationäre Lichtreize werden nur zögernd beantwortet, da tektale Nervenzellen bevorzugt bewegungsspezifisch sind. Habituiierende Zellen werden hauptsächlich in den tiefen Colliculus-Schichten abgeleitet.

2. Die meisten Colliculuszellen, abgeleitet am wachen, behandelten Tier (Amphetamin 1 mg/kg, i.v.), waren richtungsspezifisch und reagierten besonders gut auf langsame Geschwindigkeiten. Die Anzahl der binokular erregbaren Neurone reduzierte sich; überwiegend wurden ipsilateral erregbare Einheiten gefunden. Unter dem Einfluß des Rauschgiftes antworteten die Zellen besser auf stationäre Licht-an-/Licht-aus-Reize.

3. Amphetamin steigert die Antwortstärke und das Reaktionsvermögen tektaler Neurone auf einen äußeren, visuellen, gleichbleibenden, sich ständig wiederholenden, ein-

tönigen Reiz und hebt daher die Habituation der Zellen vollständig auf. Diese Substanzwirkung ist dosisabhängig. Bei intracolliculärer Mikroinjektion des Pharmakons tritt die Reaktion schneller ein; auch die Wirkintensität ist wesentlich höher als nach parenteraler Verabreichung.

4. Auch im Verhaltensversuch war Amphetamin in der Lage, die Aufmerksamkeit des Tieres auf einen uninteressanten Lichtreiz zu lenken, dem es mit Augen- und Kopfbewegungen folgte.
5. Effortil zeigte zwar geringe stimulierende Qualitäten auf colliculäre Neurone, eine direkte Wirkung auf zentralnervöse Funktionen besitzt diese Substanz aber nicht.
6. Nach Trapanalapplikation ergab sich in allen Versuchen eine dosisabhängige Hemmung der Antwortstärke und Reaktionsbereitschaft visuell aktiver Mittelhirnnervenzellen.

In den folgenden Abschnitten möchte ich meine Ergebnisse diskutieren und mit anderen Untersuchungen vergleichen.

Meine, am wachen, unbehandelten Versuchstier abgeleiteten und analysierten Colliculusneurone gleichen den Ergebnissen anderer Untersuchungen (AKERT 1949; GORDON 1973; HOFFMANN 1969; STRASCHILL und TAGHAVY 1967; zusammenfassende Literatur: JUNG 1973). Obgleich eine Menge von elektrophysiologischen Daten über den Colliculus superior der Katze bekannt ist, hielt ich es für notwendig, eine eigene Zellpopulation abzuleiten

und zu analysieren, um sie als Kontrollpopulation den Pharmakatests gegenüberstellen zu können.

Leider sind nur wenige Experimente veröffentlicht worden, welche den Einfluß von Pharmaka auf visuelle Gebiete beschreiben (STRASCHILL und PERWEIN 1971; STRASCHILL und HOFFMANN 1969; MOORE und Mitarb. 1976; READER und Mitarb. 1976; STEINER 1971). Somit ist es schwierig, die Änderung der Zellparameter durch Pharmaka ähnlichen Ergebnissen gegenüberzustellen.

Bei 38 Neuronen wurden die Zellparameter nach Amphetamingabe bestimmt. Bei dieser Zellzahl besteht die Gefahr, daß verschiedene Zelleigenschaften in der Analyse überbewertet, andere dagegen unterbewertet werden. Während die Zunahme der Antwortstärke der Zellen durch Histogramme (Abb. 13 bis 16) sicher belegbar ist, überrascht die Verschiebung der Okularitätsdominanz von binokular zu ipsilateral erregbaren Zellen. Eine Erklärungsmöglichkeit besteht darin, daß bei dieser kleinen Zellzahl durch eine Penetration die Okularitätsdominanz verhältnismäßig hoch überbewertet wird; eine weitere findet sich in den Projektionen zum Colliculus superior. Es ist allgemein bekannt, daß direkte Eingänge aus der kontralateralen Retina und indirekte Faserzüge aus ipsilateralen corticalen Arealen (Area 17, 18, 19, Clare-Bishop-Area) den Colliculus erreichen (HOFFMANN 1972, 1973; PALMER u.a. 1972; PALMER und ROSENQUIST 1974; HOFFMANN und SHERMAN 1974; KAWAMURA, SPRAGUE und NIMI 1974). Eine Abtragung des visuellen Cortex führt zu einer Abnahme der richtungs-

spezifischen Zellen im Colliculus, zu einer vermehrten Reaktionsfähigkeit auf stationäre Reize, zu einer schwächeren Beantwortung bewegter Reize und zu einem Umschwung der Okularitätsdominanz zum kontralateralen Auge. Die starke ipsilaterale Okularitätsdominanz ist so denkbar, daß Amphetamin die hemmenden Komponenten aus dem visuellen Cortex beseitigt, während gleichzeitig im ipsilateralen Segment abgeleitet wurde. GRAYBIEL (1975) hat autoradiographisch nachgewiesen, daß Bahnen aus der ipsilateralen Retina im ipsilateralen Colliculus superior enden.

Auch das on/off-Verhalten wird unter Amphetamin stimuliert. Colliculuszellen antworten unter Rauschgiftwirkung spezifischer auf stationäre Lichtreize. Zwei Drittel aller abgeleiteten Einheiten ließen sich durch on/off-Lichtpunkte aktivieren, im Kontrollversuch verursachten stationäre Lichtpunktreize kaum oder nur undeutliche Entladungen. Auch hier greift die Droge in einen neurochemischen Mechanismus ein, indem der Cortexeinfluß durch die Substanz heruntergedrückt wird. Dadurch verliert der Colliculus an Spezifität.

Es ist nachgewiesen worden, daß nach Cortexabtragung die Neurone des Colliculus superior an Richtungsspezifität einbüßen. Durch diese Manipulation werden alle hemmenden Einflüsse des visuellen Cortex auf tektale Schichten beseitigt. Nach PALMER, ROSENQUIST und SPRAGUE (1972) werden diese corticalen Modulationen der Colliculusaktivität bestimmt durch den corticalen Ursprungskern sowie durch die Interaktion zwischen Cortex und Mittelhirn.

Amphetamin verstärkt die Antwortstärke und Reaktionsfähigkeit tektaler Nervenzellen auf äußere visuelle Reize. Richtungsunspezifische und schwer stimulierbare Neurone aus tiefen Colliculus-Schichten werden richtungspezifischer bzw. reagieren besser auf den gebotenen Reiz. Ebenso verlieren während der Substanzwirkung die Zellen ihre Habituationseigenschaft. Habituationsvorgänge stehen möglicherweise ebenfalls unter kortikaler Kontrolle, jedoch läßt eine Cortexabtragung eine neuronale Habituation weiterbestehen (STRASCHILL 1971). Demnach muß es noch andere Funktionskreise zur Erhaltung beziehungsweise Aufhebung der Habituation geben. Hier wäre denkbar, daß die direkten retinalen Eingänge etwas zu dieser Leistung beitragen können.

Die Habituation soll einerseits die Zelle (bzw. den Organismus) vor einer Reizüberflutung schützen, zum anderen neue Reize mit besonderer Aufmerksamkeit beachten. Nach HARUTIUNIAN-KOZAK und DREHER (1971) besitzen rund 60 % der Colliculuszellen aus tiefen Schichten habituerende Qualitäten.

Der Colliculus superior der Säugetiere stellt ein Zentrum dar, welches visuelle Information erhält und diese in eine optomotorische - sensorische Antwort umwandelt (STRASCHILL und RIEGER 1972, 1973). Dieses Integrationszentrum ist für den Organismus notwendig, um gerichtete Augenbewegungen und ein visuell gerichtetes Orientierungsverhalten auszuführen (AKERT: Visueller Greifreflex; GOODALE und MURISON 1975). Zu dieser Orientierungstätigkeit ist eine andauernde Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit erforderlich. Nach WURTZ und GOLDBERG

(1972) führt ein Mangel an Aufmerksamkeit zur Habituation. Dieser Mangel wird dadurch beseitigt, daß der Fixationspunkt von einem visuellen Feld in ein anderes bewegt wird; somit wird die Aufmerksamkeit von Zelle zu Zelle weitergegeben.

Die Verhaltenstests sowie die elektrophysiologischen Ableitungen bewiesen, daß Amphetamin die Aufmerksamkeit gegenüber äußeren Reizen steigert und die Zelle deshabituiert läßt.

Nach parenteraler Applikation verteilt sich das Pharmakon diffus im gesamten Körper. Amphetamin ist in der Lage, die Blut-Hirnschranke zu überwinden und zentralnervös aktiv zu werden. Als primäre zentrale Angriffspunkte für Amphetamine kommen in erster Linie die Zentren des extrapyramidal-motorischen Systems in Betracht (zusammenfassende Literatur in FOG 1972). Weiterhin sind wahrscheinlich alle übrigen catecholaminhaltigen Gehirnareale Angriffsorte der Droge.

Im visuellen System sind bisher Catecholamine in der Retina (DOWLING und EHINGER 1975) im Genuculatum laterale und im visuellen Cortex (LEE 1974; READER et al. 1976) fluoreszenzmikroskopisch nachgewiesen worden. STRASCHILL und PERWEIN (1971) konnten nach iontophoretischer Applikation von Noradrenalin, Dopamin und Amphetamin im Colliculus superior überwiegend hemmende Qualitäten der Substanzen registrieren. STRASCHILL und HOFFMANN (1969) konnten nach intravenöser Applikation die Habituation im Colliculus superior durch Amphetamin beseitigen. Die Autoren legen den Wirkort des Stoffes in retikuläre Kerne,

schließen aber eine direkte Wirkung auf colliculäre Neurone nicht aus.

Die intracolliculären Applikationen haben erbracht, daß der Colliculus superior ein direkter Wirkort für Amphetamin ist.

Trapanal konnte in allen Versuchen die Antwortstärke und die Reaktionsbereitschaft tectaler Zellen auf äußere visuelle Reize ganz oder teilweise unterdrücken. Auch die Spontanaktivität kann durch das Barbiturat erniedrigt werden.

Therapeutisch verwendete Barbiturate sind immer an C_5 substituiert (Abb. 2). Ersatz des Carbonylsauerstoffes an C_2 durch Schwefel (Thiobarbiturate) führt in der Regel zu höherer Lipidlöslichkeit, schneller Resorption und Verteilung und damit zu schnellerem Wirkungseintritt und zu schnellerem Wirkungsabfall.

Nach intravenöser Injektion von Trapanal steigt die Substanzkonzentration im Zentralnervensystem schnell an: Das Gehirn ist (im Vergleich zur Muskulatur und zu übrigen Organen) sehr stark durchblutet und die Fettlöslichkeit des Narkotikums ist beim pH-Wert des Blutes sehr hoch. Die Stoffwirkung setzt noch unter der Injektion ein.

Die Stoffwirkung geht aber auch sehr schnell wieder zurück: Die schlechter durchblutete Muskulatur bindet langsam Trapanal, aber we-

gen des vergleichsweise hohen Bindungskoeffizienten und der großen Muskelmasse werden so große Mengen gebunden, daß der Blutspiegel endlich unter einen Wert fällt, der zur Aufrechterhaltung einer vom Blut in das Zentralnervensystem gerichteten Trapanal-diffusion notwendig wäre: Die Diffusionsrichtung kehrt sich jetzt um, eine sogenannte Rückverteilung des Thiobarbiturates aus dem Gehirn in das Blut und die anderen Organe erfolgt. Die Rückverteilung ist bei Trapanal der entscheidende Faktor für die Rückbildung der Wirkung, nicht der vergleichsweise langsame Abbau (10 - 15 %/Std.); (WELLHÖNER 1976).

Die hemmende Wirkung von Trapanal auf Nervenzellen des Colliculus superior kann verschiedene Ursachen haben.

Therapeutisch verwendete Barbiturate und Thiobarbiturate werden wegen ihrer sedativen, hypnotischen und narkotischen Wirkungen verwendet. Bei diesen Eigenschaften werden primär corticale Areale durch das Narkotikum beeinträchtigt. Erst bei Dosiserhöhung greift die Substanz reticuläre Teile an, bei hohen und toxischen Dosen wird das Atemzentrum in der Medulla oblongata gehemmt.

Da der Colliculus superior aus dem visuellen Cortex indirekte, vornehmlich hemmende Projektionen erhält, ist bei einem substanz-induzierten Ausfall der Cortextätigkeit die hemmende Komponente auf colliculärer Ebene weggenommen. Eine Abnahme der inhibitorischen Großhirnflüsse führt bei Colliculuszellen zur Unspezifität (Abnahme der Richtungsspezifität, gesteig-

gerte Reaktion auf stationäre Reize, Abnahme der binokular erregbaren Zellen). Tatsächlich wurde in allen Trapanal-Versuchen eine Abnahme der Richtungsspezifität beobachtet. Dieses Argument ist jedoch nicht ausreichend, um die Thiobarbiturateffekte zu erklären. Vielmehr wird in vielen Tests fast vollständige Reaktionsunfähigkeit während und kurz nach Substanzinjektion durch Trapanal ausgelöst. Diese Dosen jedoch würden niemals ausreichen, um das Tier zu betäuben. Sicherlich hemmen auch indirekte Fasern aus der *Formatio reticularis* nach Trapanalgabe die Aktivität tektaler Zellen. SYKA, POPELAR und RADIL-WEISS (1975) legen sogar den Hauptangriffspunkt der Barbiturate in die *Formatio reticularis*.

Es bleibt noch zu erwähnen, ob auch direkte Angriffspunkte von Trapanal im *Colliculus superior* möglich sind. Leider können zu diesem Diskussionspunkt aus meinen Ergebnissen keine eindeutigen Beweise abgeleitet werden. Eine parenterale Applikation des Pharmakons hat eine zu breit gestreute Wirkung, um einen direkten Angriffspunkt im *Colliculus superior* annehmen zu können.

Mikroinjektionen oder iontophoretische Untersuchungen mit Barbituraten und Thiobarbituraten im *Colliculus superior* könnten dazu beitragen, diese Frage zu klären.

Abschließend möchte ich noch einige Vorstellungen über die Wirkung von Amphetamin und Trapanal auf zellulärer Ebene erläutern.

Von Amphetamin ist bekannt, daß diese Droge eine indirekte Wirkung auf catecholaminerge Rezeptoren ausübt (FOG 1972), d.h. der Stoff agiert nicht selbst am Rezeptor, sondern verursacht eine Ausschüttung von Noradrenalin und Dopamin in den synaptischen Spalt. Da Amphetamin zusätzlich den Wiedereintritt der Transmitter durch die Zellmembran erschwert, können die im postsynaptischen Spalt angereicherten Transmitter am Rezeptor wirksam werden. Sicherlich üben die Transmitterstoffe ihre Funktion nicht isoliert aus, sondern treten miteinander in Wechselwirkung. Für Acetylcholin und Dopamin ist im extrapyramidalen - dopaminergen System eine solche Interaktion beschrieben und nachgewiesen worden (FOG 1972; CARLSSON 1970; WECKBART 1975).

Auch im Colliculus superior könnte eine ähnliche Verschaltung der Überträgerstoffe vorliegen. Unterschiedliche Ursprungskerne projizieren direkt oder indirekt - teils erregend, teils hemmend - in dieses Areal, so daß eine Interaktion unterschiedlicher Transmittersysteme im Colliculus superior nicht ausgeschlossen werden kann.

Bei Trapanal sind die Untersuchungen bisher noch nicht zu übereinstimmenden Ergebnissen gelangt.

Nach NICOLL (1975) sind Narkotika in der Lage, die Wirkung von Gamma-aminobuttersäure (GABA) zu beeinträchtigen und die Zellmembran zu hyperpolarisieren. Außerdem blockieren Barbiturate die Wiederaufnahme von GABA in die Zelle. NICOLL legt sich jedoch nicht fest, ob diese Hyperpolarisation durch direkten Angriff des Narkoticums am GABA-Rezeptor eintritt, oder indirekt durch vermehrte Freisetzung des hemmenden Transmitterstoffes durch Barbiturate.

Nach BARKER und GAINER (1973) unterdrücken Narkotika synaptische Transmitterausschüttung auch schon in Konzentrationen, die keine axonale Leitfähigkeit verhindern. Es ist daher anzunehmen, daß die Hemmung auf der synaptischen Seite entsteht. Die Autoren weisen nach, daß Barbiturate selektiv excitatorische postsynaptische Prozesse unterdrücken, inhibitorische postsynaptische Vorgänge nicht verändern. In einer weiteren Arbeit konnten CURTLER und Mitarb. (1974) feststellen, daß sich Barbiturate kompetitiv an den GABA-Carrier binden und auf diese Weise die hemmenden Einflüsse auftreten.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Einzelzellableitungen im Colliculus superior der Katze bei gleichzeitiger chemischer Stimulation dieses Areals durch Amphetamin, Efortil und Trapanal führten zu folgenden Ergebnissen:

1. Colliculusnervenzellen, abgeleitet am wachen, unbehandelten Tier weisen folgende Eigentümlichkeiten auf:
Die Mehrzahl der Zellen ist richtungsspezifisch, geschwindigkeitsspezifisch und vorwiegend binokulär erregbar. Stationäre Lichtreize werden nur zögernd beantwortet, da tektale Nervenzellen bevorzugt bewegungsspezifisch sind. Habituierte Zellen wurden hauptsächlich in den tiefen Colliculus-Schichten abgeleitet.
2. Die meisten Colliculuszellen, abgeleitet am wachen, behandelten Tier (Amphetamin 1mg/kg, i.v.), waren richtungsspezifisch und reagierten besonders gut auf langsame Geschwindigkeiten. Die Anzahl der binokular erregbaren Neurone reduzierte sich; überwiegend wurden ipsilateral erregbare Einheiten gefunden. Unter dem Einfluß des Rauschgiftes antworteten die Zellen auch besser auf stationäre Licht-an-/Licht-aus-Reize.
3. Amphetamin steigert die Antwortstärke und das Reaktionsvermögen tektaler Neurone auf einen äußeren, visuellen, gleichbleibenden, sich ständig wiederholenden, eintönigen Reiz und hebt die Habituation der Zellen

vollständig auf. Diese Substanzwirkung ist dosisabhängig. Bei intracolliculärer Mikroinjektion des Pharmakons tritt die Reaktion schneller ein; auch die Wirkintensität ist wesentlich höher als nach parenteraler Verabreichung.

4. Auch im Verhaltensversuch war Amphetamin in der Lage, die Aufmerksamkeit des Tieres auf einen uninteressanten Lichtreiz zu lenken, dem es mit Augen- und Kopfbewegungen stereotyp folgte.
5. Effortil zeigte zwar geringe stimulierende Qualitäten auf colliculäre Neurone, eine direkte Wirkung auf zentralnervöse Funktionen besitzt diese Substanz nicht.
6. Nach Trapanalapplikation ergab sich in allen Versuchen eine dosisabhängige Hemmung der Antwortstärke und Reaktionsbereitschaft visuell aktiver Mittelhirnnervenzellen.

F. LITERATURVERZEICHNIS

- Akert, K.: Visueller Greifreflex
Helv. Physiol. Pharmacol. Acta
7. 112 - 134, 1949
- Akert, K.: Experimenteller Beitrag betreffs
die zentrale Netzhautrepräsentation
im Tectum opticum
Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir.
Psychiat. 64. 1 - 16, 1949
- Barker, J. L.; Gainer, H.:
Pentobarbital: Selective depression
of excitatory postsynaptic potentials
Science 182. 720 - 722, 1973
- Barth, R.; Felix, D.:
Influence of GABA and glycine and
their antagonists on inhibitory
mechanisms of pigeon's optic tectum
Brain Research 80. 532 - 537, 1974
- Benninghoff, A.:
Lehrbuch der Anatomie des Menschen
11. Auflage
Urban & Schwarzenberg; München, Berlin
und Wien 1975
- Boycott, B. B.; Dowling, J. E.; Fisher, S. K.;
Kolb, H.; Laties, A. M.:
Interplexiform cells of mammalian retina
and their comparison with catechol-
amine - containing retinal cells
Proc. R. Soc. London 191. 353 - 368,
1975

Buddenbrock, W. von:

Vergleichende Physiologie

Band 2

Birkhäuser Verlag Basel 1953

Burck, H. C.: Histologische Technik

2. Auflage

Georg Thieme Verlag Stuttgart 1972

Carlsson, A.: Amphetamine and brain catecholamines

Amphetamines and related compounds

Ed. by E. Costa and S. Garattini

Raven Press New York 1970

Cavalcante, L. A.; Rocha - Miranda, C. E.;

Lent, R.: Hypothalamic, tectal and accessory

optic projections in the opossum

Brain Research 84. 302 - 307, 1975

Clara, M.: Das Nervensystem des Menschen

3. Auflage

Verlag Barth Leipzig 1959

Connor, J. D.:

Caudate nucleus neurones: Correlation

of the effects of substantia nigra

stimulation with iontophoretic dopamine

J. Physiol. 208. 691 - 703, 1970

Costall, B.; Naylor, R. J.; Olley, J. E.:

Catalepsy and circling behaviour after
intracerebral injections of neuroleptic,
cholinergic and anticholinergic agents
into caudate - putamen, globus pallidus
and substantia nigra

Neuropharmacology 11. 645 - 663, 1972

Curtler, R. W. P.; Markowitz, D.; Dudzinski, D. s.:
The effect of barbiturates on ^3H -GABA
transport in rat cerebral cortex
slides
Brain Research 81. 189 - 197, 1974

Dowling, J. E.; Ehinger, B.:
Synaptic organization of the amine-
containing interplexiform cells
of the goldfish and cebus monkey
retinas
Science 188. 270 - 273, 1975

Feldberg, W.; Fleischhauer, k.:
A new experimental approach to the
physiology and pharmacology of the
brain
British medical bulletin 21. 36 - 43, 1965

Fog, R.: On stereotypy and catalepsy
Studies on the effect of amphetamines
and neuroleptics in rats
Acta Neurologica Scandinavia
Suppl. Band 48. 1972

Garey, L. J.; Jones, E. G.; Powell, T. P. S.:
Interrelationships of striate and
extrastriate cortex with the primary
relay sites of the visual pathway
J. of Neurol. Neurosur. Psychiat.
31. 135 - 157. 1968

Goodale, M. A.; Murison, R. C. C.:
The effects of lesions of the superior
colliculus on locomotor orientation
and the orienting reflex in the
rat
Brain Research 88. 243 - 261, 1975

Gordon, B.: Receptive fields in deep layers
of cat superior colliculus
J. Neurophysiol. 36. 157 - 178, 1973

Graybiel, A. M.:
Some extrageniculate visual path-
ways in the cat
Investigative Ophthalmology 11.
311 - 322, 1972

Graybiel, A. M.:
Anatomical organization of retino-
tectal afferents in the cat: An
autoradiographic study
Brain Research 96. 1 - 23, 1975

Harutiunian - Kozak, B.; Dec, K.; Dreher, B.:
Habituation of unitary responses
in the superior colliculus of the
cat
Acta Neurobiolo. Exp. 31. 213 - 217, 1971

Hesse, E.: Rausch-, Schlaf- und Genußmittel
F. Encke Verlag Stuttgart 1966

Hoffmann, K.-P.:
Retinotopische Beziehungen und Struktur
rezeptiver Felder im Tectum opticum
und Praetectum der Katze
Dissertation München 1969

Hoffmann, K.-P.:

The retinal input to the superior
colliculus in the cat
Investigative Ophthalmology 11.
467 - 472, 1972

Hoffmann, K.-P.:

Conduction velocity in pathways
from retina to superior colliculus
in the cat: A correlation with
receptive-field properties
J. Neurophysiol. 36. 409 - 424, 1973

Hoffmann, K.-P.; Sherman, S. M.:

Effects of early monocular deprivation
on visual input to cat superior
colliculus
J. Neurophysiol. 37. 1276 - 1286, 1974

Hoffmann, K.-P.; Sherman, S. M.:

Effects of early binocular deprivation
on visual input to cat superior
colliculus
J. Neurophysiol. 38. 1049 - 1059, 1975

Jung, R.: Visual centers in the brain
Springer Verlag Berlin, Heidelberg,
New York 1973
(Handbook of sensory physiology
Vol. VIII/3)

Kanaseki, T.; Sprague, J. M.:

Anatomical organization of pretectal nuclei and tectal laminae in the cat
J. Comp. Neurol. 158. 319 - 338, 1974

Kawamura, S.; Kobayashi, E.:

Identification of laminar origin of some tecto - thalamic fibers in the cat
Brain Research 91. 281 - 285, 1975

Kawamura, S.; Sprague, J. M.; Nimi, K.:

Corticofugal projections from the visual cortices to the thalamus, pretectum and superior colliculus in the cat
J. Comp. Neurol. 158. 339 - 362, 1974

Knave, B.; Persson, H. E.:

The Effect of barbiturate on retinal functions. The effects on the conventional electroretinogram of the sheep eye
Acta Physiol. Scand. 91. 53 - 60, 1974

Lee, C.-J.: Catecholamine - binding protein in mouse brain: Isolation and characterization

Brain Research 81. 497 - 509, 1974

Magalhaes - Castro, H. H.; Saraiva, P. E. S.;
Magalhaes - Castro, B.:

Identification of corticotectal cells in the visual cortex of cats by means of horseradish peroxidase
Brain Research 83. 474 - 479, 1975

Moeller, K. O.:

Pharmakologie als theoretische Grundlage einer rationellen Pharmakotherapie

5. Auflage

Schwabe Verlag Basel und Stuttgart 1966

Moore, R. H.; Hatada, K.; Domino, E. F.:

Effects of N,N - Dimethyltryptamine on electrically evoked responses in the cat visual system and modification by neuroleptic agents

Neuropharmacology 15, 535 - 539, 1976

Mutschler, E.:

Arzneimittelwirkungen. Ein Lehrbuch der Pharmakologie für Pharmazeuten, Chemiker und Biologen.

3. Auflage

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 1975

Nicoll, R. A.:

Pentobarbital: Action on frog motoneurons

Brain Research 96, 119 - 123, 1975

Palmer, L. A.; Rosenquist, A. C.; Sprague, J. M.:

Corticotectal systems in the cat: Their structure and function

491 - 523, 1972

in Corticothalamic projections and sensorimotor activities. Ed by T.

Frigyesi, E. Rimvik, M. D. Yahr

Raven Press New York 1972

Palmer, L. A.; Rosenquist, A. C.:

Visual receptive fields of single
striate cortical units projecting
to the superior colliculus in the
cat

Brain Research 67. 27 - 42, 1974

Randrup, A.; Munkvad, J.:

Stereotyped activities produced
by amphetamines in several animal
species and man

Psychopharm. 11. 300 - 310, 1967

Randrup, A.; Munkvad, J.:

Biochemical, anatomical and psycho-
logical investigations of stereo-
typed behavior induced by amphetamines
in: Amphetamines and related compounds
Ed. by E. Costa and S. Garattini
Raven Press New York 1970

Randrup, A.; Scheel - Krüger, J.:

Diethyldithiocarbamate and amphetamine
stereotyped behaviour

J. Pharm. Pharmacol. 18. 752, 1966

Reader, T. A.; de Champlain, J.; Jasper, H.:

Catecholamines released from cerebral
cortex in the cat; decrease during
sensory stimulation

Brain Research 111. 95 - 108, 1976

Reinoso - Suarez, F.:

Topographischer Hirnatlas der Katze
für experimental - physiologische
Untersuchungen

Hrsg. von E. Merck, Darmstadt 1961

Rohen, J.: Funktionelle Anatomie des Nervensystems

2. Auflage

Schattauer Stuttgart 1975

Straschill, M.:

Possible mechanisms of neuronal
habituation of collicular neurones
in the cat

Brain Research 31. 361 - 378, 1971

Straschill, M.; Hoffmann, K.-P.:

Effects of d-amphetamine on the
activity of single neurones of the
cat's tectum opticum

Experientia 25. 373, 1969

Straschill, M.; Perwein, J.:

Effects of iontophoretically applied
biogenic amines and of cholinomimetic
substances upon the activity of
neurons in the superior colliculus
and mesencephalic reticular formation
of the cat

Pflügers Archiv 324. 43 - 55, 1971

Straschill, M.; Rieger, P.:

Optomotor integration in the colliculus
superior of the cat

Bibliotheca Ophthalmologica 82.

130 - 138, 1972

Straschill, M.; Rieger, P.:

Eye movements evoked by focal stimulation
of the cat's superior colliculus

Brain Research 59. 211 - 227, 1973

Straschill, M.; Taghavy, A.:

Neuronale Reaktionen im Tectum opticum
der Katze auf bewegte und stationäre
Lichtreize

Exp. Brain Res. 3. 353 - 367, 1967

Steiner, F.: Neurotransmitter und Neuromodulatoren.

Georg Thieme Stuttgart 1971

Syka, J.; Popelar, J.; Radil - Weiss, T.:

Influence of increasing doses of
pentobarbital on the mesencephalic
reticular formation in rats. Spontaneous
firing of neuronal pairs and activity
evoked by polarization

Brain Research 88. 263 - 279, 1975

Waldeyer, A.: Anatomie des Menschen für
Studierende und Ärzte

13. Auflage

Verlag de Gruyter Berlin 1976

Weckbart, G.:

Verhaltensänderungen bei der Albino-
ratte nach parenteraler und intra-
cerebraler Applikation ausgewählter
dopaminergischer Pharmaka
Diplomarbeit, Mainz 1975

Wellhöner, H.-H.:

Allgemeine und systematische Pharmakologie
und Toxikologie
Springer Berlin, Heidelberg, New York
1976

Wurtz, R. H.; Goldberg, M. E.:

The primate superior colliculus
and the shift of visual attention
Investigative Ophthalmology 11.
441 - 450, 1972

York, D. H.:

Possible dopaminergic pathway from
substantia nigra to putamen
Brain Research 20. 233 - 249, 1970.

Ich versichere, daß ich diese Arbeit selbstständig verfaßt und keine anderen als die hier angegebenen Hilfsmittel und Quellen benutzt habe.

Mainz, den 22.1.1978

Georg Weckbart

Lebenslauf

Name: Georg Heinrich Weckbart

Geburtsdatum: 25. September 1946

Geburtsort: Landau/Pfalz

Name der Eltern: Georg Weckbart und Emma Weckbart,
geborene Messemer

Familien-
stand: Verheiratet

Wohnort: Mainz, Rheinallee 24

Schul-
aus-
bildung: Besuch der Volksschule in Bellheim
von Ostern 1953 bis Ostern 1958;
1958 bis 1967 Besuch des Staatlichen
Otto Hahn-Gymnasiums in Landau/Pfalz,
Abitur 1967;

Studium: 1967 Beginn des Studiums der Biologie
an der Johannes Gutenberg-Universität,
Mainz;
1975 Abschluß des Studiums mit dem
Diplom-Examen;
1975 Beginn der hier vorgelegten
Dissertation;

Arbeitsver-
hältnis: Seit dem 1.1.1977 bin ich Wissenschaft-
licher Mitarbeiter am Institut für
Zoologie, Mainz

Mainz, den 22.1.1978

Georg Weckbart

